

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica



**INFLUENCIA DEL DESARROLLO GALÉNICO EN LA
DISPONIBILIDAD DE COMPRIMIDOS DE DIFERENTES
PRINCIPIOS ACTIVOS CON INTERACCIÓN ALCALINA
EN INMUNODEFICIENTES**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Damián Córdoba Díaz

Bajo la dirección del Doctor:

Manuel Córdoba Borrego

Madrid, 2001

ISBN: 84-669-2027-7

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA



**INFLUENCIA DEL DESARROLLO GALÉNICO EN LA
DISPONIBILIDAD DE COMPRIMIDOS DE DIFERENTES
PRINCIPIOS ACTIVOS CON INTERACCIÓN ALCALINA EN
INMUNODEFICIENTES**

DAMIÁN CÓRDOBA DÍAZ

MADRID - 2001

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

**INFLUENCIA DEL DESARROLLO GALÉNICO EN LA
DISPONIBILIDAD DE COMPRIMIDOS DE DIFERENTES
PRINCIPIOS ACTIVOS CON INTERACCIÓN ALCALINA EN
INMUNODEFICIENTES**

Memoria que para optar al
GRADO DE DOCTOR presenta
DAMIÁN CÓRDOBA DÍAZ.

MADRID - 2001

D. JOSE LUIS LASTRES GARCIA, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

CERTIFICA: Que la presente memoria experimental y bibliográfica elaborada por D. Damián Córdoba Díaz, ha sido realizada bajo la dirección del Dr. D. Manuel Córdoba Borrego, Profesor Numerario de este Departamento, y hallándose concluida autorizamos su presentación a fin de que sea juzgada por la Comisión correspondiente.

Madrid, de Diciembre de 2001.

ESTA MEMORIA SE HA REALIZADO CON AYUDA DE UNA BECA DE FORMACIÓN DE PERSONAL INVESTIGADOR CONCEDIDA POR LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

- *Deseo expresar mi agradecimiento al Dr. D. José Luís Lastres García, como Director del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica por su ayuda y colaboración.*
- *Asimismo, quiero manifestar mi gratitud al Dr. D. Manuel Córdoba Borrego por sus consejos, orientaciones y estímulo en la dirección de esta Tesis.*
- *También querría agradecer su ayuda y colaboración al Dr. Sinisterra y su equipo, al Dr. Jean Paul Remon y al Dr. Filip Kiekens.*
- *Finalmente, agradezco a todos los profesores, compañeros y personal del laboratorio su ayuda y amistad y en especial al Dr. Córdoba Díaz.*

***A MI FAMILIA
Y EN ESPECIAL
A MI MADRE.***

INDICE

	<u>Página</u>
I. <u>INTRODUCCIÓN</u>	1
II. <u>OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO</u>	7
III. <u>PARTE TEÓRICA</u>	9
III.1. ESTUDIO DE COMPONENTES	11
III.1.1. Descripción general del principio activo	13
III.1.2. Descripción de excipientes	23
III.1.2.1. Lactosa monohidratada	24
III.1.2.2. Compuesto celulosa-lactosa	26
III.1.2.3. Lactosa-povidona-crospovidona	28
III.1.2.4. Manitol	30
III.1.2.5. Almidón glicolato sódico	32
III.1.2.6. Aceite vegetal hidrogenado	34
III.1.2.7. Povidona	36
III.2. ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS ENSAYADAS	37
III.3. DESCRIPCIÓN DE LOS ANTIÁCIDOS UTILIZADOS	39
III.4. ASPECTOS TECNOLÓGICOS	45
III.4.1. Ensayos sobre la mezcla pulverulenta o granulado	47
III.4.2. Ensayos de comprimidos	51
III.4.3. Velocidad de disolución de comprimidos	57
III.4.4. Adaptabilidad a escala industrial	61
III.5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	67
III.6. ESTUDIO DE ESTABILIDAD	73
III.7. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE RESULTADOS Y VALIDACIÓN	81
IV. <u>PARTE EXPERIMENTAL</u>	87
IV.1. CUADRO DE TRABAJO	89
IV.2. DISEÑO DE FORMULACIONES	93
IV.3. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS	97
IV.3.1. Cuantificación de isoniazida	99
IV.3.2. Cuantificación de isoniazida no ligada a lactosa	111
IV.4. ESTUDIOS FARMACOTÉCNICOS	121
IV.4.1. Fórmula C-1A	123
IV.4.2. Fórmula C-1B	127
IV.4.3. Fórmula H-1A	131
IV.4.4. Fórmula H-1B	135
IV.4.5. Fórmula C-2A	139
IV.4.6. Fórmula C-2B	143
IV.4.7. Fórmula H-2A	147

IV.4.8.	Fórmula H-2B	151
IV.4.9.	Fórmula C-3A	155
IV.4.10.	Fórmula C-3B	159
IV.4.11.	Fórmula H-3A	163
IV.4.12.	Fórmula H-3B	167
IV.4.13.	Fórmula C-4A	171
IV.4.14.	Fórmula C-4B	175
IV.4.15.	Fórmula H-4A	179
IV.4.16.	Fórmula H-4B	183
IV.4.17.	Análisis comparativo de resultados. Estudios farmacotécnicos.....	187
IV.5.	INTERACCIÓN IN VITRO CON ANTIÁCIDOS COMERCIALES	195
IV.5.1.	Fórmula C-1A	197
IV.5.2.	Fórmula C-1B	201
IV.5.3.	Fórmula H-1A	205
IV.5.4.	Fórmula H-1B	209
IV.5.5.	Fórmula C-2A	213
IV.5.6.	Fórmula C-2B	217
IV.5.7.	Fórmula H-2A	221
IV.5.8.	Fórmula H-2B	225
IV.5.9.	Fórmula C-3A	229
IV.5.10.	Fórmula C-3B	233
IV.5.11.	Fórmula H-3A	237
IV.5.12.	Fórmula H-3B	241
IV.5.13.	Fórmula C-4A	245
IV.5.14.	Fórmula C-4B	249
IV.5.15.	Fórmula H-4A	253
IV.5.16.	Fórmula H-4B	257
IV.5.17.	Análisis comparativo de resultados. Capacidad de liberación del principio activo e interacción con antiácidos	261
IV.6.	ESTABILIDAD DE FORMULACIONES	269
IV.6.1.	ESTABILIDAD FÍSICA: Aspecto y velocidad de disolución.....	271
IV.6.1.1.	Fórmula C-1A	273
IV.6.1.2.	Fórmula C-1B	277
IV.6.1.3.	Fórmula H-1A	280
IV.6.1.4.	Fórmula H-1B	283
IV.6.1.5.	Fórmula C-2A	286
IV.6.1.6.	Fórmula C-2B	289
IV.6.1.7.	Fórmula H-2A	292
IV.6.1.8.	Fórmula H-2B	295
IV.6.1.9.	Fórmula C-3A	298
IV.6.1.10.	Fórmula C-3B	301
IV.6.1.11.	Fórmula H-3A	304
IV.6.1.12.	Fórmula H-3B	307
IV.6.1.13.	Fórmula C-4A	310
IV.6.1.14.	Fórmula C-4B	313
IV.6.1.15.	Fórmula H-4A	316
IV.6.1.16.	Fórmula H-4B	319
IV.6.1.17.	Análisis comparativo de resultados	323
IV.6.2.	ESTABILIDAD QUÍMICA: Formación de hidrazonas	333
IV.6.2.1.	Fórmula C-1A	335
IV.6.2.2.	Fórmula C-1B	340
IV.6.2.3.	Fórmula H-1A	345
IV.6.2.4.	Fórmula H-1B	350

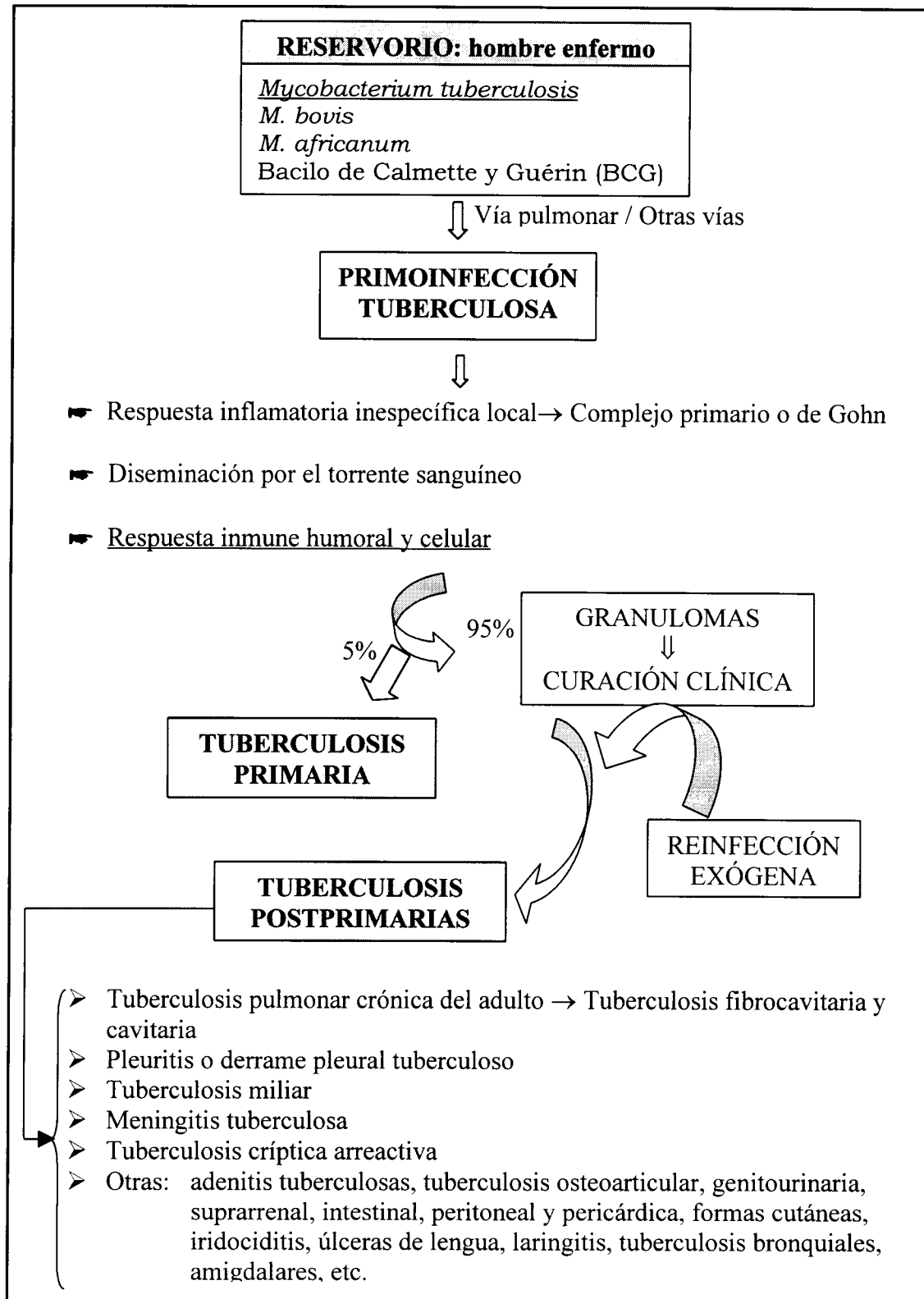
IV.6.2.5. Fórmula C-2A	355
IV.6.2.6. Fórmula C-2B	360
IV.6.2.7. Fórmula H-2A	365
IV.6.2.8. Fórmula H-2B	370
IV.6.2.9. Fórmula C-3A	375
IV.6.2.10. Fórmula C-3B	380
IV.6.2.11. Fórmula H-3A	385
IV.6.2.12. Fórmula H-3B	390
IV.6.2.13. Fórmula C-4A	395
IV.6.2.14. Fórmula C-4B	400
IV.6.2.15. Fórmula H-4A	405
IV.6.2.16. Fórmula H-4B	410
IV.6.2.17. Análisis comparativo de resultados.....	415
IV.7. ESTUDIO COMPARATIVO CON FORMULACIONES COMERCIALES	421
IV.7.1. INTERACCIÓN IN VITRO CON ANTIÁCIDOS COMERCIALES	423
IV.7.2. ESTABILIDAD DE FORMULACIONES.....	433
IV.7.2.1. ESTABILIDAD FÍSICA: Aspecto y velocidad de disolución.....	435
IV.7.2.2. ESTABILIDAD QUÍMICA: Formación de hidrazonas	439
IV.8. ADAPTABILIDAD A ESCALA INDUSTRIAL DE LAS FORMULACIONES SELECCIONADAS	445
V. <u>CONCLUSIONES FINALES</u>	455
VI. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	461

I.

INTRODUCCIÓN

LA TUBERCULOSIS COMO ENFERMEDAD PANDEMICA

La tuberculosis es una enfermedad pandémica, transmisible, prevenible y curable tan antigua como la humanidad (Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre SIDA, 1995), cuya etiopatogenia aparece resumida en la siguiente figura:



- Fig. 1 -

Según la OMS, la tuberculosis es la enfermedad infecciosa más importante del mundo, declarándose en 1983 el estado de emergencia internacional debido al notable incremento de su incidencia. De esta manera, se considera que un cuarto de la población mundial (1500 millones de personas) está infectada, estimándose en más de 30 millones el número de enfermos tuberculosos en la actualidad. En España se registra una incidencia de tuberculosis de 40-45 casos por cada 100.000 habitantes (4-8 veces superior al resto de los países desarrollados) y una mortalidad de 1,5 casos por cada 100.000 habitantes. En la Comunidad de Madrid en 1997 se declararon 1.497 casos de tuberculosis lo que se traduce en una incidencia de 29,7 x 100.000. Entre las razones que explican este rebrote hay que destacar los movimientos migratorios desde áreas de alta incidencia de la enfermedad, la alta incidencia en toxicómanos y la infección por VIH (García, P. et al., 1999; Esnal, MJ., 1999; Fañanás, N., 1999; Sahai, J. et al., 1997). Recientemente la Agencia Española del Medicamento ha advertido que el Remicade® (Infliximab), un nuevo medicamento indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn, aumenta el riesgo de aparición de tuberculosis latente y otras enfermedades oportunistas de gravedad, incluso con desenlace mortal, como consecuencia de la inhibición sobre el factor de necrosis tumoral alfa.

La infección por VIH es hoy día, el principal factor de riesgo para padecer tuberculosis (Glynn, JR., 1998; Ruiz Navarro, MD. y Valero, JD., 1999). En España existen 120.000 casos de SIDA; según el Registro Nacional de Casos de SIDA el 45% de los pacientes VIH(+) han presentado tuberculosis en algún momento de su evolución (Miralles, P., 1995; Comunidad de Madrid, 1993) mientras que en Gran Bretaña este porcentaje es tan solo del 4% (Villa et al. 2000). En estos enfermos, la tasa de mortalidad es del 16% a pesar del tratamiento, siendo característica la modificación de las manifestaciones clínicas clásicas con un aumento de formas extrapulmonares y atípicas. En la actualidad, se está observando un incremento en pacientes VIH(+) de brotes de tuberculosis multirresistente a los fármacos habituales, con tasas de mortalidad superiores al 80%, debido posiblemente a alteraciones en la posología de los fármacos antituberculosos (Peloquin, CA. et al., 1996).

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

Ante la instauración de un tratamiento antituberculoso es indispensable considerar, entre otras, las siguientes recomendaciones (Dalet Escribà, F. 1998; Barnes, CL. y Miller, SM. 1997; Gil Aguado, A., 1986):

- Es fundamental el diagnóstico precoz de la enfermedad, así como el establecimiento de un régimen terapéutico personalizado que asegure su cumplimiento.
- En el enfermo tuberculoso pueden detectarse cuatro tipos de poblaciones bacilares, siendo los fármacos antituberculosos solamente eficaces contra bacilos en fase de multiplicación.
- Los fármacos antituberculosos se clasifican en dos grupos en función de su eficacia, potencia, toxicidad y tolerancia:
 - a) Fármacos de primera línea: **isoniazida**, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomina.
 - b) Fármacos de segunda línea o de reserva: protionamida, cicloserina, capreomicina, kanamicina, viomicina, fluoroquinolonas y clofazimina.
- Los fármacos considerados como fundamentales y de primera elección en el tratamiento de la tuberculosis son la isoniazida y la rifampicina. Cualquier circunstancia que obligue a suspender su uso hace necesario prolongar el tratamiento de 18-24 meses.
- Para evitar resistencias a los fármacos de primera línea, así como para complementar la capacidad bactericida y esterilizante de los mismos, los regímenes antituberculosos siempre combinan varios fármacos. Dichos regímenes se dividen en dos fases, de inducción y de consolidación.
- Según Sánchez, I. y colaboradores (1998), la tasa de mutación para los fármacos antituberculosos sería la siguiente:

• Fármacos de primera línea	• Fármacos de segunda línea
-Rifampicina 1/10 ⁸	-Protionamida 1/10 ³
-Isoniazida 1/10 ⁶	-Cicloserina 1/10 ³
-Pirazinamida 1/10 ³	-Capreomicina 1/10 ³
-Etambutol 1/10 ⁶	-Ofloxacino 1/10 ⁶⁻⁸
-Estreptomina 1/10 ⁶	-Clofazimina 1/10 ⁴

- Tabla I -

Las principales pautas antituberculosas recomendadas en España son las siguientes (Miralles Martin, P., 1995):

PAUTAS RECOMENDABLES	DOSIS (mg/Kg)		
	FARMACO	DIARIAS	2 VECES/SEMANA
➤ 2 meses: INH, RIF, PZA (en situaciones especiales, ETB o SM) 4 meses: INH y RIF	INH	5 (máx. 300 mg)	15 (máx. 900 mg)
➤ 2 meses: INH, RIF y ETB o SM 7 meses: INH y RIF	RIF	10 (máx. 600 mg)	10 (máx. 600 mg)
➤ 2 meses: INH, RIF y PZA (en casos especiales, ETB o SM) a diario 4 meses: INH y RIF 2 veces/semana	PZA	30 (máx. 2000 mg)	60 (máx. 3500 mg)
	ETB	15-25 (máx. 1500 mg)	50 (máx. 3000 mg)
➤ 1 mes: INH, RIF y ETB o SM a diario 8 meses: INH y RIF 2 veces/ semana	SM	10-15 (máx. 1000 mg)	20-25 (máx. 1000 mg)
INH: isoniazida; RIF: rifampicina; PZA: pirazinamida; ETB: etambutol; SM: estreptomicina RIF: 450 mg en pacientes con menos de 50 Kg de peso. SM: 750 mg en pacientes con menos de 50 Kg de peso o más de 50 años de edad.			

- Tabla II -

Estas pautas, así como las dosis de los fármacos empleados, han de adaptarse en casos especiales tales como infección por VIH/SIDA, inmunosupresión, embarazo, etc.

QUIMIOPROFILAXIS ANTITUBERCULOSA

El Documento de Consenso Sobre la Prevención y Control de la Tuberculosis (1997) define dos tipos de quimioprofilaxis:

a) Primaria o tratamiento preventivo de la persona no infectada pero encuadrada en un grupo de riesgo para desarrollar tuberculosis activa.

Isoniazida de 2 a 6 meses 300 mg/día o 5 mg/Kg. sin superar los 300 mg

b) Secundaria, dirigida a personas infectadas para evitar que desarrollen la enfermedad, reduciendo de esta manera la incidencia de la enfermedad tuberculosa en un 54-88%.

Isoniazida 6 meses 300 mg/día o 5 mg/Kg. sin superar los 300 mg

En pacientes VIH dichos regímenes pueden prolongarse hasta 2 años.

Los regímenes de tratamiento recomendados por los CDC (2000) para individuos adultos con enfermedad tuberculosa latente serían las siguientes:

INH	Diariamente durante 9 meses 2 veces / semana durante 9 meses (6 meses en personas no infectadas por VIH, niños o pacientes con lesiones fibróticas en radiografía.)
RIF + PZA	Diariamente durante 2 meses 2 veces / semana durante 2-3 meses
RIF	Diariamente durante 4 meses
Todos los tratamientos serán de TDO (Terapia Directamente Observada)	

- Tabla III -

El tratamiento recomendado es el llevado a cabo con INH siempre que sea posible.

Como se ha expuesto anteriormente, la isoniazida es un fármaco de primera línea en el tratamiento y profilaxis de la tuberculosis, enfermedad en auge por su asociación con el SIDA entre otros factores. Las pautas de administración son prolongadas, especialmente en enfermos VIH(+) (hasta 24 meses), lo cual conlleva un incremento en el riesgo de aparición de resistencias como consecuencia de fallos en la instauración y cumplimiento del régimen terapéutico propuesto así como de desarrollar interacciones medicamentosas. Entre estas interacciones hay que destacar la producida entre la isoniazida y diversos antiácidos debido a alteraciones en la motilidad intestinal.

Por otra parte, diversos autores han señalado que la isoniazida es capaz de reaccionar con restos carbonilo presentes en algunos de los excipientes con mayor aceptación en el ámbito industrial, como la lactosa. Este fenómeno puede producir una disminución en la dosificación de la forma farmacéutica en la que tenga lugar, lo cual a largo plazo puede repercutir negativamente en la eficacia de la isoniazida, aumentando la probabilidad de resistencias y de efectos tóxicos graves.

II.

OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO

La isoniazida es un fármaco de primera elección en el tratamiento de la tuberculosis por su gran eficacia y relativamente escasos efectos secundarios. Sin embargo, en los últimos años y debido al auge de dicha patología como enfermedad oportunista del SIDA, en donde las pautas de administración de INH son especialmente prolongadas, se ha observado una importante reducción en la eficacia de dicho fármaco y un incremento del riesgo de aparición de cepas resistentes en dichos pacientes. Estos fenómenos han sido relacionados con **interacciones medicamentosas tales como la disminución de la absorción de INH por la presencia de antiácidos**. La interacción INH-antiácido es un proceso aceptado según las conclusiones de Hurwitz y Shlozman en 1974, sin que otros autores hayan profundizado más al respecto. Por otra parte, entre las diversas teorías propuestas, **no se ha considerado el posible fallo terapéutico como consecuencia de un planteamiento galénico erróneo**.

El objetivo del presente trabajo experimental y bibliográfico, desarrollado con la ayuda del Vicerrectorado de Investigación de la UCM, ha sido profundizar en el conocimiento de dichos procesos, para poder diseñar y elaborar formulaciones que soslayen o mejoren dichos problemas, y que puedan ser extrapoladas a escala industrial, para su implantación en regímenes terapéuticos en pacientes con SIDA.

Para ello, tras una exhaustiva revisión bibliográfica y considerando las conclusiones obtenidas de la Tesina de Licenciatura (defendida en Noviembre de 1997 con la máxima calificación) se llevaron a cabo los siguientes estudios:

- Estudios de preformulación de componentes y diseño de las formulaciones.
- Caracterización farmacotécnica tanto de las mezclas pulverulentas como de los comprimidos obtenidos.
- Estudios de interacción entre dos antiácidos no sistémicos en dos dosificaciones diferentes y las formulaciones desarrolladas.
- Estudios de estabilidad física y química en reposición prolongada.
- Comparación de los resultados obtenidos en las formulaciones desarrolladas con formulaciones comerciales.
- Estudios de adaptabilidad de las formulaciones seleccionadas a escala industrial.

III.

PARTE TEÓRICA

III.1.

ESTUDIO DE COMPONENTES

III.1.1.

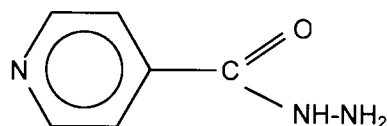
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL **PRINCIPIO ACTIVO**

• INTRODUCCIÓN

La isoniazida fue descubierta de forma casi accidental en 1945 gracias al descubrimiento por parte de Chorine de la capacidad tuberculostática de la nicotinamida. El estudio de los compuestos similares a dicho producto demostró que muchos derivados piridínicos poseían dicha actividad y entre ellos los precursores del ácido isonicotínico. Por otra parte, se sabía que las tiosemicarbazonas inhibían la proliferación de *M. tuberculosis*, y por ello se sintetizó la tiosemicarbazona del ácido isonicotínico. El producto obtenido fue el éster metílico del ácido isonicotínico y el primer producto intermediario fue la hidrazida del ácido citado (isoniazida) (Roth, H.J. y Kleeman, A., 1988). Como tal, se considera como el principal fármaco en la quimioterapia antifimica y se recomienda que todos los enfermos con el cuadro causado por cepas del bacilo de la tuberculosis sensibles a isoniazida sean tratados con este fármaco si lo toleran. Hoy día se encuentran en fase de estudio diversos profármacos de isoniazida y derivados, con los que se tratan de potenciar sus ventajas (Giannola, GI. et al., 1992; Dooley, KL. et al., 1993; Seydel, JK. et al., 1994; Peloquin, CA. et al., 1994; Defilippi, A. et al., 1994)

III.1.1.1.) PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

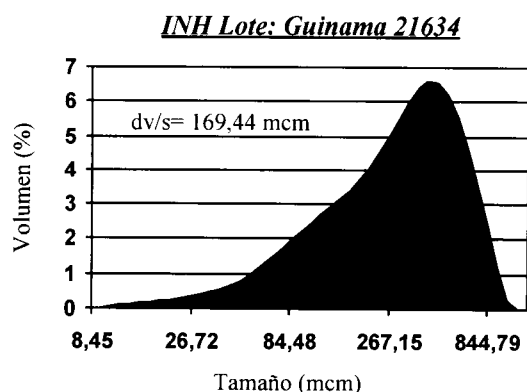
La isoniazida o hidrazida del ácido isonicotínico, INH, HAI, isonicotinoilhidrazina, isonicotinil hidrazida, isonicotinilhidrazina, Tubazid o Isoniazidum, es un polvo constituido por cristales ortorrómbicos, incoloro o blanco, inodoro y de sabor ligeramente dulce al principio y ligeramente amargo después, cuya fórmula estructural es la siguiente:



Pm: 137,14 g/mol

-Fig 2-

La distribución granulométrica del lote de isoniazida empleado para la realización de la presente memoria fue determinada mediante difracción láser en un equipo Mastersizer 2000 Ver. 1.00 (Malvern Instrument Ltd. UK).



-Fig. 3-

Según Zhang y Johnson (1997), cuanto menores sean las diferencias en la distribución de tamaños de partículas que componen una mezcla, mayor es la uniformidad de los comprimidos obtenidos.

Su punto de fusión según indica la Real Farmacopea Española 1ª Ed. (RFE) se encuentra comprendido en el intervalo entre 170 - 174 °C.

El momento eléctrico de la isoniazida es 2,92mc.

En cuanto a las propiedades físicas de la solución de isoniazida tenemos:

- El pH de una solución al 10% es de 6,0 a 7,5 (USP 24)
- Los valores de constante de disociación son los siguientes:

$$pK_1 = 2,0$$

$$pK_2 = 3,6$$

$$pK_3 = 10,8$$

- La constante de fotólisis para la isoniazida en una solución de cloruro sódico a 20 °C y 370nm es $k_1 = 1,00 \times 10^{-2}$ y $k_2 = 1,45 \times 10^{-4}$
- El potencial de oxidación de la solución en HCl 1N es 0,78.

Con respecto a su solubilidad en los solventes habituales, la isoniazida es fácilmente soluble en agua, bastante soluble en alcohol y muy poco soluble en éter.

Solvente	Solubilidad
agua (25 °C)	14 g/100ml
agua (40 °C)	26 g/100ml
etanol (25 °C)	2 g/100ml
etanol (hirviendo)	10 g/100ml
cloroformo	0,1 g/100ml
etil éter	muy poco soluble
benceno	insoluble

-Tabla IV-

Debido a los estudios de interacción con antiácidos que se van a desarrollar en capítulos posteriores, se realizaron una serie de pruebas para determinar la solubilidad en los medios de disolución empleados:

Medio	HCl 0,1N	½D Bemolan	1D Bemolan	½D Almax	1D Almax
Solubilidad (g/L)	16,5	15,9	15,7	16,5	16,0

-Tabla V-

No se aprecian diferencias significativas entre los diversos medios ensayados.

Cinco soluciones de principio activo de concentración 15 mcg/mL fueron expuestas a las condiciones habituales de luz y temperatura de nuestro laboratorio, mientras que otras tantas permanecieron en oscuridad y refrigeradas a 4 °C, para determinar la estabilidad de la muestra. Tras 45 días de ensayo, no se apreciaron degradaciones estadísticamente significativas.

III.1.1.2.) PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN

Según las pautas que indica la RFE 1ª Ed. las formas de identificar la isoniazida son las siguientes:

- Primera identificación:
- A) Punto de fusión (170 °C – 174 °C)
 - B) Comparación con un patrón mediante espectrofotometría de absorción en el infrarrojo.
- Segunda identificación:
- A) Punto de fusión (170 °C – 174 °C)
 - C) Coprecipitación con vainillina seguido de una recrystalización y secado del producto obtenido y determinación del punto de fusión (226 °C – 231 °C)

En la presente memoria se realizó la segunda de las pruebas propuestas en un horno Büchi MP B-540 (Suiza). Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

A) Punto de fusión: 171 °C. Cumple con las especificaciones.

C) Se disolvieron 0,1g de isoniazida en 2 ml de agua. Se añadió una solución caliente de 10 g/L de vainillina y tras dejar reposar unos minutos se formó un precipitado amarillo, el cual, tras recrystalización en 5 ml de alcohol (70% V/V) y desecado a 104 °C , fundía a 229 °C Cumple con las especificaciones.

III.1.1.3.) INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La isoniazida está indicada en todos los casos de infecciones producidas por *Mycobacterium tuberculosis* y se recurre a él como fármaco de primera elección, por su altísima relación eficacia-riesgo, bajo costo, facilidad de administración y aceptación por parte de los pacientes.

También se aconseja su uso en personas en estrecho contacto con pacientes infectados por dicho bacilo, personas con reacción positiva a la prueba de la tuberculina, donde coincidan circunstancias especiales de riesgo (tratamiento con inmunodepresores, intervenciones quirúrgicas, diabetes, silicosis, etc.) o menores de 35 años con reacción positiva a la tuberculina y sin circunstancias especiales de riesgo.

Entre las diversas micobacterias no tuberculosas (atípicas), solamente *Mycobacterium kansasii* suele ser susceptible a la isoniazida. También muestra una gran eficacia frente a *Mycobacterium bovis*. Enfermos VIH(+) infectados con *M. avium complex* han necesitado de una terapia más agresiva debido a fenómenos de malabsorción severa de los antimicobacterianos típicos (Peloquin, CA. et al., 1993).

III.1.1.4.) MECANISMO DE ACCIÓN

La isoniazida se comporta como altamente bactericida frente a los bacilos en fase de crecimiento rápido, tanto extracelulares como intracelulares; sin embargo, es bacteriostática si los bacilos se encuentran en fase de reposo. La concentración tuberculostática mínima es de 0,025 a 0,05 mcg/ml. Las bacterias prosiguen una o dos divisiones antes de interrumpir su multiplicación. El fármaco muestra una selectividad extraordinaria por las micobacterias y se necesitan concentraciones superiores a 500 mcg/ml para inhibir la proliferación de otros microorganismos.

La isoniazida es altamente eficaz para tratar la tuberculosis experimental en animales siendo más específica que la estreptomycin. A diferencia de ésta, la isoniazida penetra en las células fácilmente y tiene la misma eficacia contra los bacilos intracelulares en fase de crecimiento como contra los que se multiplican en medios de cultivo (American Thoracic Society, 1986).

Se desconoce el mecanismo de acción exacto de la isoniazida, pero se han planteado algunas hipótesis que incluyen los efectos que ejerce en lípidos, biosíntesis de ácidos nucleicos y glicolisis. Takayama y colaboradores (1975) han sugerido una acción primaria de la isoniazida para inhibir la síntesis de ácidos micólicos que son componentes importantes de la pared de la micobacteria. Los ácidos en cuestión son característicos de estas especies de

microorganismos y, por ello, dicha acción podría explicar el alto grado de selectividad de este fármaco. La destrucción de la membrana supone la incapacidad del bacilo para crecer y dividirse y la pérdida de viabilidad.

III.1.1.5.) ASPECTOS BIOFARMACÉUTICOS Y FARMACOCINÉTICOS

La isoniazida es un fármaco que suele administrarse vía oral en forma de comprimidos, grageas o jarabes, como único principio activo o en asociación con otros antifímicos, y sólo en casos muy graves se recurre a la vía parenteral.

La dosis, independientemente de la vía, es de 5 mg/Kg de peso hasta un máximo de 300 mg. A veces, en individuos muy graves, se utilizan dosis de 10 a 20 mg/Kg de peso hasta un máximo de 600 mg, pero no hay pruebas que indiquen que esta pauta posológica es más eficaz. Los niños deben recibir 10 a 20 mg/Kg/día (máximo, 300 mg).

Tras su administración, se absorbe rápidamente alcanzando valores de biodisponibilidad en magnitud cercanos al 90% con escaso efecto de primer paso. Se alcanzan concentraciones máximas en aproximadamente dos horas (Holdiness, M.R., 1984). Este mismo autor afirma que una resección parcial gastroduodenal o una circunvalación yeyunoileal no repercuten en la absorción oral de isoniazida. Sin embargo un área de absorción gastrointestinal limitada o algún cambio en el vaciamiento gástrico puede alterar este proceso. La isoniazida es altamente reactiva con varios antiácidos y distintos componentes de la dieta (Koponen et al., 1981; Otten et al., 1975) reduciéndose por tanto su biodisponibilidad.

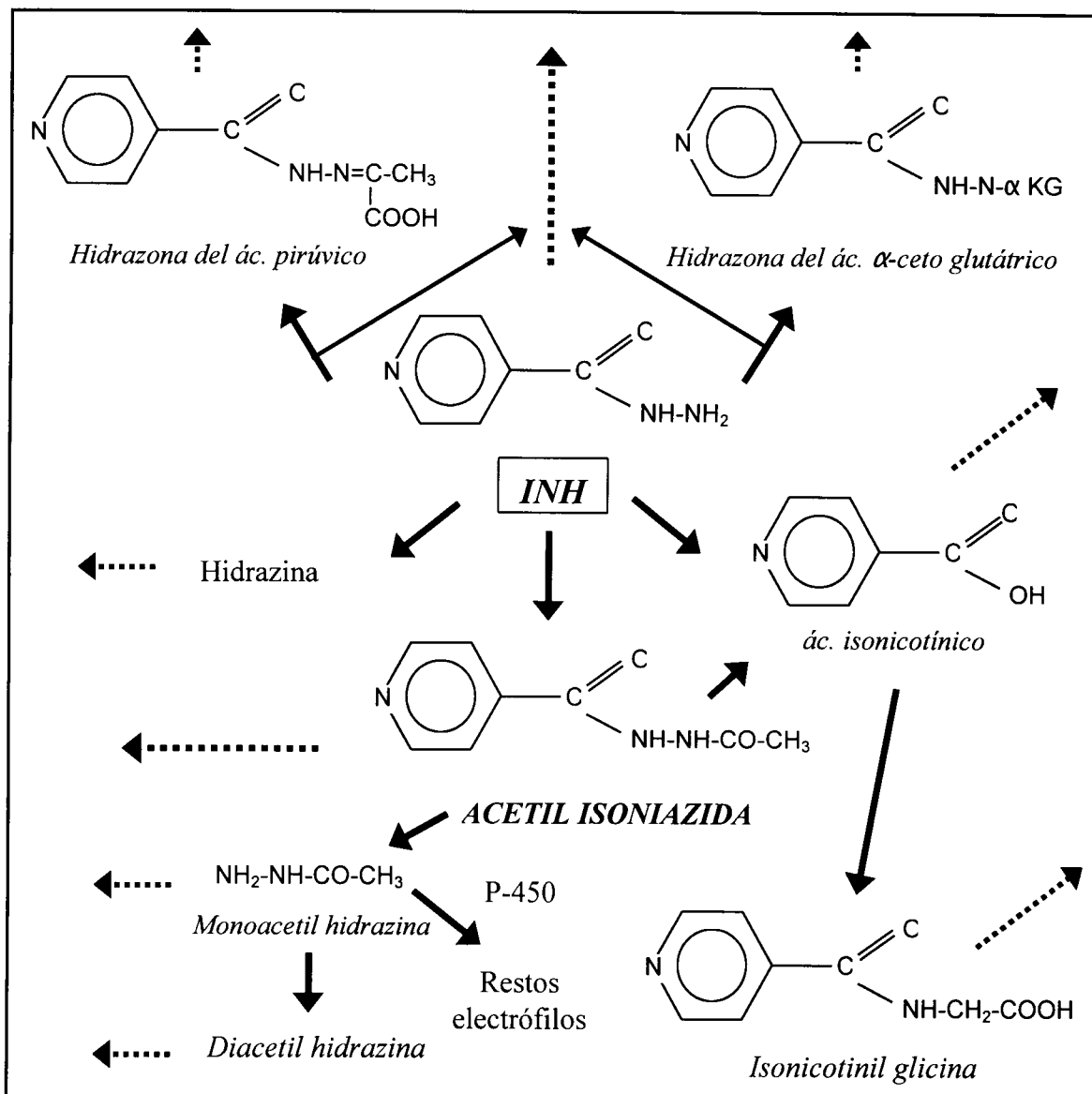
Ya en sangre, apenas se une a proteínas plasmáticas. Su bajo peso molecular y su liposolubilidad le confieren gran facilidad para distribuirse por todo el organismo, alcanzando rápidamente niveles terapéuticos suficientes en líquido cefalorraquídeo (20% de la concentración plasmática pero en caso de afectación meníngea es equiparable a ésta (Holdiness, M.R., 1985)), ascítico y pleural y contrariamente al paraamino salicilato, ataca también a los bacilos fagocitados.

Su acción farmacoterapéutica no se modifica por las variaciones del pH del medio, y gracias a esta propiedad, licúa las caseificaciones.

La isoniazida atraviesa la placenta, dando lugar a concentraciones séricas fetales que pueden sobrepasar las concentraciones séricas maternas con lo cual debe advertirse a la paciente en caso de embarazo.

Se metaboliza casi en su totalidad en el hígado excretándose tan solo de un 1% a un 5% de forma inalterada. En orina aparecen como productos mayoritarios la N-

acetilisoniazida, la hidrazona con el ácido pirúvico, la hidrazona con el ácido α -cetoglutarico, el ácido isonicotínico, la monoacetil hidrazina y la 1,2-diacetil hidrazina (Hsu, KY. y Tien, PW., 1988). La ruta propuesta para el metabolismo de la isoniazida en hombres sería la siguiente:



- Fig. 4-

La acetilación, es el proceso más importante de esta ruta; diversos autores (Mitchell et al., 1975) han demostrado que la eficacia de este proceso viene determinada genéticamente en cada individuo. De esta manera, la distribución de los inactivadores lentos y rápidos de la isoniazida es bimodal, por las diferencias en la actividad de una acetiltransferasa. La frecuencia de cada fenotipo de acetilación depende de la raza, pero no se ve influenciada por el sexo o la edad. La vida media de la isoniazida en los acetiladores rápidos es de unos 70 min. mientras que en los lentos oscila entre dos y cinco horas. Sin embargo, dado que la

isoniazida es relativamente atóxica, puede administrarse una dosis suficiente a los acetiladores rápidos para lograr un efecto terapéutico similar al observado en los acetiladores lentos. Chapron DJ. et al., (1978) identifican un fenotipo intermedio, si bien, la mayoría de los autores tan solo diferencia entre los dos fenotipos principales. Todos los metabolitos están carentes de actividad antituberculosa. Sin embargo, mediante estudios con radioligandos se ha demostrado que la monoacetilhidrazina puede ser metabolizada por tres rutas: excretarse de forma inalterada en orina, acetilarse a la forma atóxica diacetilhidrazina o N-hidroxilarse mediante la citocromo P-450 a un intermediario altamente electrofilico muy tóxico (Timbrell et al. 1980; LoDico, CP. et al., 1992; Sanfeliu, C. et al., 1999; Davidson, AG., 1982; Butterfield, AG. et al., 1981; Matsui, F. et al., 1978). Por otra parte, la acetilación de la isoniazida es un mecanismo saturable a altas dosis mientras que la hidrólisis a ácido isonicotínico no lo es, lo cual explica por qué una gran dosis de isoniazida no provoca daño hepático mientras que varias dosis pequeñas sí. La presencia de este metabolito tóxico es equivalente en ambos fenotipos de acetiladores (Gurumurthy et al. 1984).

La eliminación se lleva a cabo fundamentalmente vía renal, pero también se excreta por la leche materna, saliva, esputo y heces. También se eliminan cantidades significativas de isoniazida de la sangre mediante hemodiálisis y diálisis peritoneal.

III.1.1.6.) EFECTOS SECUNDARIOS

Se ha calculado que la incidencia de reacciones adversas a la isoniazida es de 5,4% en más de 2000 pacientes que la recibieron. Clasificándolas según su importancia clínica (se especifican entre paréntesis las posibles causas) tenemos las siguientes:

Requieren atención médica: torpeza o inestabilidad; entumecimiento, hormigueo, escozor o dolor en manos y pies (neuritis periférica); orina oscura; ictericia (hepatitis: aumenta el riesgo en pacientes mayores de 35 años); pérdida de apetito; náuseas o vómitos (síntomas prodrómicos de la hepatitis); muy raramente, visión borrosa o cualquier pérdida de la visión con o sin dolor de ojos (neuritis óptica).

Requieren atención médica sólo si persisten o son molestos: mareos o molestias epigástricas; puede aparecer ginecomastia aunque es raro; irritación local en el sitio de las inyecciones intramusculares

La administración profiláctica de piridoxina evita que surja no sólo la neuritis periférica, sino también otros trastornos del sistema nervioso en casi todos los casos, incluso si el tratamiento dura dos años. Esto es debido según Stewart y colaboradores (1976) a que la

isoniazida actúa como inhibidor de la vitamina B₆ debiéndose incluir este cofactor de numerosas reacciones enzimáticas, antes y durante el uso de la isoniazida.

III.1.1.7.) INTERACCIONES

Los principios activos que interaccionan con isoniazida son los siguientes: acetohexamida, acetaminofeno, ácido amino salicílico (PAS), alcohol etílico, algeldrato, aminofilina, amiodarona, carbamazepina, carbutamida, cimetidina, ciclosporinas, cicloserina, clotiazepan, clorzosazona, clorpropamida, diazepam, disulfiramo, etambutol, etosuximida, fenformina, fenitoína, fosfato de aluminio, fluconazol, glibenclamida, glibornurida, gliclazida, glipizida, gliquidona, glisentida, haloperidol, hidróxido de aluminio, hidróxido de aluminio-magnesio, insulina, ketoconazol, levodopa, magaldrato, meperidina, metformina, oxacepan, paracetamol, prednisolona, primodona, ranitidina, rifabutina, sulfato sódico, silicato de aluminio, teofilina, teofilinato de colina, tolazamida, tolbutamida, triazolam, valproato sódico, warfarina, zalcitabina o zidovudina (Stockley, I.H., 1996; Abadie-Kemmerly, S. et al., 1988; Matsuki, Y. et al., 1991; Grange, JM. et al., 1994). A pesar de todos los principios activos indicados anteriormente, en los prospectos de las especialidades farmacéuticas comercializadas tan solo se advierte del riesgo potencial de asociación con fenitoína, alcohol, rifampicina y comidas.

III.1.1.8.) ESPECIALIDADES QUE CONTIENEN ISONIAZIDA

Las especialidades farmacéuticas que contienen isoniazida como principio activo único o en asociación con otros son los siguientes:

Código	Nombre	Titular
903815	Cemidon 300B6 300/50 mg 30 comprimidos	Alcalá Farma
770818	Cemidon 300 mg 5 ampollas 5 mL	Alcalá Farma
778670	Cemidon 150B6 150/25 mg 50 comprimidos	Alcalá Farma
778654	Cemidon 50B6 50/15 mg 100 comprimidos	Alcalá Farma
748723	Duplicalcio 150 100 comprimidos	Medical
748665	Duplicalcio B12 100 comprimidos	Medical
748673	Duplicalcio B12 50 comprimidos	Medical
748707	Duplicalcio Hidraz 100 comprimidos	Medical
653386	Isoniazida B6 Medical 50-15 mg, 5 mL, sol. 180 mL	Medical
773481	Isoetam suspensión 150 mL	Ferrer Internacional

988949	Rifater 100 grageas	Aventis Pharma
638775	Rifater 500 grageas (EC)	Aventis Pharma
620344	Rifinah 150/300 mg 500 grageas (EC)	Aventis Pharma
817973	Rifinah 150/300 mg 600 grageas	Aventis Pharma
605964	Rimactazid 500 grageas 150/300 (EC)	Géminis
918953	Rimactazid 60 grageas 150/30	Géminis
818104	Rimifon 150 mg 50 comprimidos	Roche
855619	Tisobrif 30 sobres	Dreiman

Fuente: BOT-CGCOF <http://www.portalfarma.com> (20/07/01)

-Tabla VI-

Hoy día se están ensayando otras variantes galénicas de dosificación de isoniazida tales como soluciones oftálmicas, parches oftálmicos, emulsiones múltiples, microcápsulas, comprimidos matriciales, liposomas, implantes poliméricos o jarabes (Ramadan, EM., 1998; Khopade, AJ. y Jain, NK., 1998; Barik, BB., et al., 1994; Ishino, R., et al., 1991; Jain, NK., et al., 1992; Kurahasshi, H., et al., 1996; Wasserman, M., et al., 1986; Bosela, AA., et al., 1998; Hurley, L. y Andersen, BR., 1999; Carlin, A., et al., 1998; Deol, P. y Khuller, GK., 1997).

III.1.2.

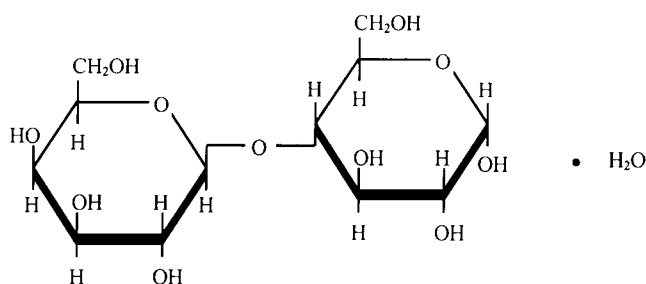
DESCRIPCIÓN DE EXCIPIENTES

• INTRODUCCIÓN

En el presente capítulo se van a describir todos y cada uno de los excipientes utilizados en la elaboración de las diferentes formulaciones desarrolladas. La selección de los mismos se ha realizado en función de las características fisico-químicas de la isoniazida, la posible repercusión en su disponibilidad y su difusión en las formulaciones comerciales en general y con la isoniazida en particular.

III.1.2.1) LACTOSA MONOHIDRATADA

La α -lactosa monohidrato o β -D-galactopiranosil-1,4- α -D-glucopiranos monohidrato, es un polvo blanco o casi blanco, de naturaleza cristalina, cuya fórmula estructural es la siguiente:



- Fig. 5-

Las lactosas de compresión directa poseen mejores características de fluidez y compresibilidad que las lactosas tradicionales, y están constituidas básicamente por α -lactosa monohidrato, lactosa atomizada y lactosa amorfa.

Existen numerosas variantes de α -lactosa monohidrato en función de su distribución granulométrica, densidad, fabricante, etc. En la presente memoria se ha seleccionado la Tablettose[®] de Meggle Milchindustrie GmbH & Co KG por su adecuada distribución granulométrica para la formulación con la isoniazida que se va a emplear. Las especificaciones para este producto proporcionadas por el fabricante son las siguientes:

- Contenido en α -lactosa monohidrato99,8%
- Humedad libre0,15%
- Proteínas0,01%
- Cenizas sulfatadas0,05%
- Residuo de ignición <0,1%
- Metales pesados <5,5 ppm
- Rotación específica +52,2° - +52,8°

- Densidad 1,52 g/cc
- pH (sol. al 10%) 4,0 - 6,5
- Solubilidad: la α -lactosa monohidrato es soluble en agua, amoníaco y ácido acético. Es parcialmente soluble en alcoholes diluidos e insoluble en cloroformo, éter y alcohol absoluto.
- Higroscopicidad: a temperatura ambiente, la Tablettose[®] presenta una higroscopicidad muy baja, estando muy débilmente influida por la humedad ambiental. Esto se debe a la molécula de agua de cristalización que ya de por sí posee. Así, la α -lactosa monohidratada suele contener alrededor de un 5% de agua de cristalización pero, tan solo, un 1% de agua absorbida.
- Distribución granulométrica.
 - < 630 μ m 100%
 - < 200 μ m 60 - 80%
 - < 63 μ m 15%
- Características microbiológicas.
 - Colonias totales /g < 10
 - Coliformes /g ausencia
 - Salmonella /100g ausencia
 - Hongos y Levaduras /g ausencia

De acuerdo con el trabajo experimental que se va a desarrollar en la presente memoria, existen una serie de condicionantes de la lactosa y sus derivados que conviene tener en consideración. De esta manera, en condiciones de humedad elevada (80% o superior), puede apreciarse crecimiento microbiano debido a la captación de agua. En este sentido, la baja higroscopicidad de la Tablettose[®] la hace un excipiente adecuado para los estudios de estabilidad diseñados. Por otra parte, la lactosa, mediante una condensación de Maillard, puede reaccionar con grupos amino primarios generando compuestos coloreados, por lo que se recomienda no formular dicho excipiente con principios activos tales como aminoácidos, aminofilina o anfetaminas (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994). Esta reacción ocurre más fácilmente con la lactosa amorfa que con la lactosa cristalina, por lo que es muy importante controlar la riqueza del excipiente suministrado. Hay que considerar, que no todos los pardeamientos observados en comprimidos de lactosa son debidos a reacciones de Maillard, ya que pueden deberse también a la formación de 5-hidroximetil-2-furfural, un producto de degradación.

A nivel intestinal, la lactosa es sometida a una degradación enzimática que la descompone en sus constituyentes, galactosa y glucosa, los cuales reaccionarían muy fácilmente con el grupo amino primario libre de la isoniazida para formar hidrazonas muy estables. Una deficiencia en esta enzima, hace que la lactosa ingerida no pueda ser metabolizada, provocando cuadros clínicos intestinales característicos; es por esto, que la lactosa debe especificarse en el cartonaje de las formas farmacéuticas orales que la contengan.

Desde un punto de vista galénico, la lactosa es uno de los excipientes más estudiados por las excelentes propiedades que confiere a los comprimidos que la incorporan así como por su homogeneidad y economía (Bi, YX. et al., 1999; Monedero Perales, MC. et al., 1994). En este sentido, Zuurman y colaboradores (1994) afirman que con Tablettose® se obtienen comprimidos de mayor dureza que los obtenidos con otros tipos de lactosa para fuerzas de compresión similares. Por su parte Bolhuis y Zuurman (1995) destacan la mayor compactabilidad de dicho excipiente en comparación con otras α -lactosa monohidrato. Sin embargo, Thwaites (1992) afirma que procesos de granulación muy intensos pueden alterar la granulometría del producto y por tanto su compactabilidad. Efentakis, M. y Manitaras, C. (1999), destacan la elevada capacidad de disolución de comprimidos de salbutamol que incluyen dicho excipiente en comparación con otros cuatro excipientes de compresión directa comúnmente utilizados.

Como se especifica posteriormente, la única formulación existente en el mercado español con isoniazida como único principio activo posee lactosa como excipiente principal, así como la otra formulación comercial ensayada. En este sentido, se ha seleccionado el Tablettose® como un excipiente moderno de compresión directa de la misma naturaleza que el diluyente de las formulaciones comerciales estudiadas.

III.1.2.2) COMPUESTO CELULOSA-LACTOSA

El Cellactose® (Meggle Milchindustrie GmbH & Co KG) es un granulado blanco, inodoro e insípido formado por α -lactosa monohidrato recubierta por celulosa. Ambos componentes se encuentran en una proporción 3:1 respectivamente. Las especificaciones de este excipiente según el fabricante, son las siguientes:

- Contenido en lactosa monohidrato 72-76%
- Contenido en celulosa 23-27%
- Humedad..... 3-5 %
- pH (sol. al 10%)..... 4,0 y 7,5

- Contenido en agua (método de Karl Fischer)..... no debe superar el 5,5%
- Cenizas sulfatadas máximo 0,2%
- Metales pesados máximo 1 ppm
- Criterios microbiológicos
 - Recuento de colonias máx. 100/g
 - Mohos/levaduras < 10/g
 - Gérmenes patógenos Ausencia/25g
 - Escherichia coli Ausencia/g
- Higroscopicidad. La capacidad de captación de agua de este producto es reducida, debido posiblemente a la alta proporción de α -lactosa monohidrato que posee. Sin embargo, y a diferencia de ésta, el Cellactose[®] presenta, por su contenido en celulosa, una gran higroscopicidad cuando se almacena en humedades relativas superiores al 65%.
- Distribución granulométrica.
 - < 0,1 mm máx. 15%
 - < 0,2 mm 35 - 50%
 - < 0,4 mm mín. 95%
 - < 0,6 mm 100%
- Densidad aparente.....380 \pm 30 g/l
- Densidad aparente apelmazada.....440 \pm 30 g/l
- Índice de Hausner 1,16
- Angulo de reposo máximo 35°

Según dichas especificaciones, el Cellactose[®] posee una adecuada distribución granulométrica para ser formulado con la isoniazida, así como un excelente índice de Hausner y buenas propiedades de flujo, con lo que a priori, los comprimidos obtenidos tendrían unas adecuadas propiedades galénicas. Con respecto a la estabilidad del principio activo hay que considerar que si no existe lactosa libre, es decir, no existe lactosa sin recubrir por celulosa, sería imposible la formación de hidrazonas. Por otra parte, la elevada higroscopicidad a humedades ambientales superiores a 65% puede ser un condicionante que acelere posibles reacciones de degradación del principio activo.

Garr y Rubenstein (1991) observaron que el Cellactose[®] posee unas características tecnológicas intermedias entre las que posee la α -lactosa monohidrato y las que posee la celulosa, si bien, posee una excelente compresibilidad (Belda, PM. y Mielck, JB., 1996). De esta manera, las variaciones de dureza producidas por pequeñas variaciones de la fuerza

de compresión son superiores a las obtenidas cuando se usa la lactosa, si bien, la sensibilidad a los cambios de velocidad de compresión es inferior debido al posible carácter plástico inducido por la parte celulósica. Las partículas de Cellactose[®] poseen numerosos macroporos. La compresión directa a altas presiones elimina dichos poros reduciendo notablemente la disgregación de los comprimidos obtenidos. Este efecto ha sido relacionado con la disposición espacial de la lactosa y la celulosa en las partículas de dicho excipiente (Casalderrey, M. et al., 2000; Muñoz Ruiz, A. et al., 1992). Además, las características reológicas de Cellactose[®] son superiores a las encontradas para otros excipientes de compresión directa, principalmente derivados de lactosa, (Muñoz Ruiz, A. et al., 1993) debido a que su granulometría sigue una distribución normal. Nyqvist, H. et al., (1978) advierte del riesgo de adsorción de isoniazida en excipientes con celulosa microcristalina a temperatura ambiente, por lo que dicha reacción podría repercutir en la correcta disponibilidad de los comprimidos formulados con dicho excipiente.

III.1.2.3) LACTOSA-POVIDONA-CROSPVIDONA

El Ludipress[®] (BASF Wyandotte Corp.), es un granulado blanco, inodoro e insípido, que se usa como diluyente de compresión directa y que está constituido por α -lactosa monohidrato como soporte, crospovidona (Kollidon[®] CL) como disgregante, y polivinil pirrolidona (Kollidon[®] K30) como aglutinante. Las especificaciones para este producto, proporcionadas por el fabricante, son las siguientes.

- Contenido en α -lactosa monohidrato (Ph. Eur.) 93,4% \pm 2,0%
- Contenido en PVP soluble (k=30) (USP) 3,2% \pm 0,3%
- Contenido en PVP insoluble (CL) (USP/NF) 3,4% \pm 0,3%
- Contenido en agua (método de Karl-Fischer) <6%
- Higroscopicidad. En general, se puede afirmar, que la capacidad de absorción de agua del Ludipress[®] es muy reducida, si bien, dicha capacidad se incrementa notablemente con un almacenamiento a humedades superiores al 70% durante al menos 3 días, debido fundamentalmente al porcentaje de crospovidona que incorpora.
- Distribución granulométrica.

< 0,1 mm20%
0,1 - 0,2 mm20%
0,2 - 0,4 mm55%
> 0,4 mm5%

- Densidad aparente	500 ± 50 g/l
- Densidad aparente apelmazada	600 ± 50 g/l
- Características microbiológicas	
Gérmenes/g	< 1000
Levaduras y hongos/g.	< 100
Gérmenes patógenos:	
Escherichia coli.....	Ausencia
Salmonella sp.	Ausencia
Pseudomonas aeruginosa	Ausencia
Staphylococcus aureus.....	Ausencia
Otras enterobacterias.....	< 100

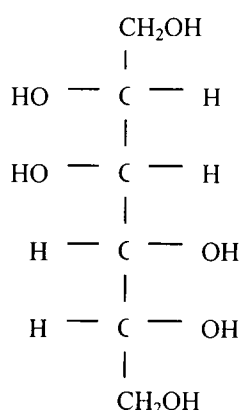
El Ludipress® posee unas propiedades galénicas muy interesantes a la hora de plantear un desarrollo galénico ya que solo es necesario adicionarle el principio activo y un lubricante en los porcentajes adecuados para obtener comprimidos (Heinz, R. et al., 2000; Muñoz Ruiz, A. et al., 1992). De este modo, presenta una buena capacidad de flujo así como una adecuada compresibilidad. Sin embargo, algunos autores como Baykara y colaboradores (1991) señalaron que su capacidad de dilución era inferior a la de otros excipientes, debido posiblemente a su distribución granulométrica. No obstante, la capacidad de incorporar principios activos especialmente poco solubles en agua se relaciona con el proceso de mezclado aumentando considerablemente la velocidad de disolución de los mismos al evitar que se formen aglomerados de partículas insolubles (Van-Der-Watt, J.G. y De Villiers, M., 1995; Schmidt, PC. y Rubensdorfer, CJW., 1994). Por otra parte, a pesar de poseer una elevada capacidad de aglutinación (Plaizier Vercammen, J.A. y Van Den Bossche, H. 1993), numerosos estudios demuestran que confiere una elevada velocidad de disolución a los comprimidos que lo incorporan (Vogel y Schmidt, 1993; Schmidt, PC. y Rubensdorfer, CJW., 1994b). De cara a los estudios de estabilidad, hay que tener en cuenta que la alfa lactosa monohidrato en forma amorfa presente en dicho excipiente, en condiciones elevadas de humedad y temperatura puede recrystalizar al cabo de unas semanas de ensayo afectando negativamente a los parámetros físicos de los comprimidos.

En el presente estudio, además de por sus propiedades tecnológicas, se ha seleccionado como diluyente de algunas de las formulaciones desarrolladas fundamentalmente por su composición, ya que si la mayor parte de su contenido es lactosa y además posee crospovidona, que en las condiciones pertinentes acelera la capacidad de

captación de agua, sería un medio muy adecuado a priori para desarrollar una importante interacción con la isoniazida.

III.1.2.4) MANITOL

El manitol es un polvo cristalino, blanco, inodoro y de sabor dulce. Químicamente, es un isómero del sorbitol cuya fórmula estructural sería la siguiente:



- Fig. 6-

El Pearlitol® 500DC (Roquette-Laisa España S.A.) es la denominación comercial de un manitol procesado para su empleo como diluyente de compresión directa. Las características especificadas por el fabricante para este producto son las siguientes.

- Aspecto solución-limpidez.....Conforme
- Humedad.....máx. 0,3 %
- Pérdida por desecación..... < 0,1 %
- Temperatura de fusión..... 165,0 °C
- Azúcares reductores > 12,8 ml
- Poder rotatorio Molybdate..... +139,15 °
- Poder rotatorio (borato) +23,65 °
- Cloruros < 50,0 ppm
- Sulfatos < 100,0 ppm
- Arsénico < 1,0 ppm
- Níquel < 1,0 ppm
- Plomo..... < 0,5 ppm
- Cenizas sulfatadas < 0,1 %
- Acidez.....0,15 ml NaOH 0,02N/5 g
- Riqueza (H.P.L.C.)99,8 %
- Solubilidad:

1 g/5,5 ml de agua.

Soluble en las soluciones alcalinas.

Muy ligeramente soluble en piridina y en alcohol.

Prácticamente insoluble en éter.

- Densidad aparente..... 0,67 g/l
- Densidad aparente apelmazada 0,78 g/l
- Índice de Hausner 1,16
- Granulometría.
 - > 841 μm (=20 mallas) máx. 0,5 %
 - > 150 μm (=100 mallas) min. 90,0 %

En las formulaciones de granulación húmeda se ha utilizado Manitol 60[®] (Roquette-Laisa España S.A.) cuyas especificaciones principales son las siguientes:

- Aspecto solución-limpidez Conforme
- Humedad..... máx. 0,3 %
- Pérdida por desecación < 0,1 %
- Temperatura de fusión 165,0 °C
- Sorbitol (HPLC)..... Conforme
- Azúcares reductores > 12,8 ml
- Poder rotatorio (borato) +24 °
- Cloruros < 50,0 ppm
- Sulfatos < 100,0 ppm
- Arsénico < 1,0 ppm
- Níquel..... < 1,0 ppm
- Plomo < 0,5 ppm
- Cenizas sulfatadas..... < 0,1 %
- Riqueza (H.P.L.C.) 99,8 %
- Solubilidad:

1 g/5,5 ml de agua.

Soluble en las soluciones alcalinas.

Muy ligeramente soluble en piridina y en alcohol.

Prácticamente insoluble en éter.

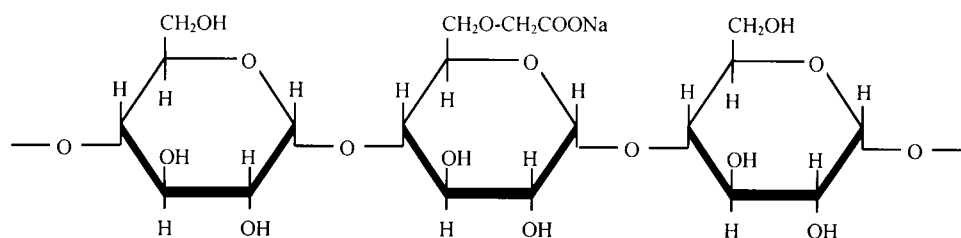
- Granulometría.
 - > 250 μm 0,7 %

Existen numerosos ejemplos de utilización de dichos excipientes debido a sus especiales características. En relación a su uso como diluyente de compresión directa, algunos trabajos muestran que el manitol permite reducir el tiempo de disgregación de los comprimidos (Graf, E. et al., 1982) particularmente, en comparación con la lactosa (Juppo, S.M. et al., 1991). Además, se ha observado que el manitol confiere a los comprimidos una mayor velocidad de disolución, debido a su elevada solubilidad como diluyente de compresión directa (Holgado, M. et al., 1995), demostrándose también su utilidad en la formación de dispersiones sólidas para aumentar la solubilidad de ciertos fármacos (Arias, M.J. et al., 1995). Según el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1994), el manitol es un producto estable en estado sólido o en solución. De esta manera, en solución no es atacado por la temperatura, ácidos o bases diluidos o por el oxígeno atmosférico en ausencia de catalizadores. En la presente memoria se han seleccionado estos excipientes como una alternativa a los diluyentes cuyo componente principal es la alfa-lactosa monohidrato por tres razones fundamentales. En primer lugar, su distribución granulométrica así como su capacidad de flujo son muy adecuadas para su formulación con la isoniazida que se va a utilizar como principio activo. En segundo lugar, por su naturaleza química de poliol, el manitol sería incapaz de producir reacciones de Maillard y de formación de hidrazonas. Por último, si la humedad es el factor más importante en la degradación y posible capacidad de reacción con los excipientes de su entorno por parte de la isoniazida, el manitol posee una mínima cantidad de agua, y lo que es más importante, su higroscopicidad es muy reducida. En este sentido, el manitol es un recurso tecnológico muy difundido en el diseño de formulaciones que contengan principios activos susceptibles de degradarse en presencia de humedad como las vitaminas. De acuerdo con trabajos de laboratorio previos (Córdoba Díaz, M. 1997, Córdoba Díaz, D., 1997), existen problemas de adherencias a los punzones de máquinas de comprimir excéntricas en formulaciones de comprimidos con estos excipientes. Se ha observado, que la inclusión, en detrimento del manitol, de un 5% de talco en la formulación permite solventar dicho problema, por lo que en la presente memoria se ha incorporado también dicho excipiente.

III.1.2.5) ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO

De acuerdo con el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1994), el almidón glicolato sódico es la sal sódica de una poli- α -glucopiranos, en la que algunos de los grupos hidroxilo han sido sustituidos por restos carboximetil éter, y cuyo peso molecular oscila entre 500000 y 1000000. Las diferentes variantes se caracterizan en función del

grado de sustitución y del entrecruzamiento. En general, la fórmula estructural sería la siguiente:



- Fig. 7-

Aunque la eficacia de otros disgregantes parece verse afectada por la presencia de excipientes hidrófobos como los lubricantes, el almidón glicolato sódico permanece inalterado. De entre los diferentes productos del mercado, se ha seleccionado el Explotab® (EDWARD MENDELL CO. INC.), que se presenta como un polvo blanco, inodoro e insípido de flujo libre formado por partículas esféricas u ovaladas de 10 a 100 mcm. de diámetro. Debido a la higroscopicidad del producto y para que no pierda su eficacia, debe ser almacenado en contenedores cerrados a temperaturas que no excedan los 25° C y bajo condiciones de humedad relativa que no sobrepasen el 65-70%. Las propiedades de este producto según el fabricante, son las siguientes:

- Proporción de amilosa-amilopectina80:20
- Peso molecular final estimado 500000-1000000
- Viscosidad (dispersión al 2%/ Brookfield LVF a 30 rpm) 100 cps
- Volumen de hinchamiento de los gránulos 300% del inicial
- Humedad (pérdida de peso)..... máx. 10 %
- Contenido en sodio total máx. 8 %
- Diámetro medio de partícula35 - 45 μ m
- Metales pesados máx. 0,002 %
- Contenido en hierro máx. 0,002 %
- pH 5,5 - 7,5
- Cloruro sódico máx. 7 %
- Glicolato sódico máx. 2 %
- Valor calórico 4 Cal/g
- Contenido en plomo.....máx. 10 ppm
- Límites microbiológicos cumple especificaciones NF*

- Solubilidad: El almidón glicolato sódico es totalmente insoluble en disolventes orgánicos. Al 2% p/v en agua fría forma una dispersión homogénea.

Una de las variantes tecnológicas introducidas en la presente memoria, es la inclusión de un agente disgregante en la formulación por su posible efecto beneficioso en procesos de interacción entre diversos principios activos y antiácidos (Córdoba Díaz, M., et al., 2000; Córdoba Díaz, D., et al., 2001; Bolhuis, GK., et al., 1997). El almidón glicolato sódico se está convirtiendo en uno de los superdisgregantes más utilizados en la elaboración de comprimidos de cesión rápida (Velasco Antequera, M., et al., 1994; Sakr, A., et al., 1993; Wan, L., Pang, E., 1995; Plaizier-Vercammen, JA. y Van den Bossche, H., 1993; Yen, SY., et al., 1997; Chebli, C. y Cartilier, L., 1998; Visavarungroj, N. y Remon, JP., 1991) al mejorar notablemente el tiempo de disgregación sin afectar a otros parámetros tecnológicos como la dureza o la friabilidad. , si bien, los estudios de Sakr, A., Bose, M. y Taulbee, J. (1993) sobre estabilidad de comprimidos que contienen un 5% de Explotab[®] en condiciones de envejecimiento acelerado (40°C y 75% de H.R.), demuestran que dicho excipiente provoca aumentos significativos en los tiempos de disgregación de los mismos. El Explotab[®] es uno de los tipos comerciales de almidón glicolato sódico más efectivos, incluso en proporciones del 2,6 % debido a su grado de sustitución y a sus bajos contenidos de cloruro sódico como impureza (Miseta, M. et al., 1993; Muñoz, N., et al., 1998). Se ha seleccionado dicho excipiente en detrimento de otros productos comerciales como el Primojel[®] por su menor higroscopicidad, según las isothermas de absorción de humedad, especialmente en condiciones de humedad relativa elevadas. Además, se ha estudiado su posible influencia en mecanismos de formación de hidrazonas, bien favoreciendo la reacción entre otros excipientes y la isoniazida, o bien, reaccionando per se con el principio activo.

III.1.2.6) ACEITE VEGETAL HIDROGENADO

De acuerdo con el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1994), el aceite vegetal hidrogenado tipo I es un polvo fino y de color variable en función de su origen, que puede ser usado como lubricante en la formulación de comprimidos y cápsulas en un porcentaje de 1-6% p/p normalmente en combinación con talco o como aglutinante auxiliar para evitar procesos de laminado. Además, puede utilizarse en la elaboración de matrices lipófilas de formulaciones de liberación sostenida, así como en la elaboración de diferentes tipos de cubiertas. En formas semi-sólidas puede emplearse como modificador de la

viscosidad y en la preparación se supositorios, para reducir la sedimentación de componentes en suspensión y para favorecer el proceso de solidificación. Su fórmula estructural es la siguiente:



- Fig. 8-

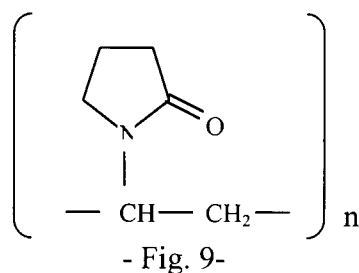
Lubritab[®] (EDWARD MENDELL CO. INC.) es la denominación comercial de un aceite vegetal hidrogenado tipo I, que según el fabricante, posee las siguientes especificaciones:

- Densidad aparente (apelmazada).....	0,55 - 0,65 g/ml
- Punto de fusión	57 - 70 °C
- Humedad (pérdida por desecación).....	máx. 0,1 %
- Metales pesados	máx. 10 ppm
- Índice de saponificación	175 - 205
- Insaponificable.....	máx. 0,8 %
- Impurezas orgánicas volátiles.....	Cumple Especificaciones
- Distribución granulométrica	
> 80 mallas	15%
< 200 mallas	25%
- Diámetro medio	90 - 110 μm

Es de destacar la elevada pureza del producto, ya que apenas contiene cantidades traza de metales pesados, lo que lo convierte en un lubricante mucho más inerte químicamente que otros de uso extendido, además de presentar una mayor estabilidad (Brown, ME. et al., 1999). Una de las ventajas más destacables del aceite vegetal hidrogenado en su uso como lubricante es su menor repercusión, en comparación con lubricantes clásicos como el estearato magnésico, en el proceso de disolución. Además su capacidad de lubricación es mucho menos sensible que la de los estearatos alcalinos a variables tales como el tiempo e intensidad de mezclado o el tamaño de partícula (Shangraw, RF., 1991; Artalejo Ortega, B. et al., 1992). En las formulaciones desarrolladas en el presente estudio, además de por esta ventaja, se incorpora ya que el posible pardeamiento que puede aparecer en comprimidos formulados con lactosa se encuentra catalizado por bases por lo que no se recomienda su formulación con lubricantes alcalinos.

III.1.2.7) POVIDONA

La povidona o polivinilpirrolidona es un polímero de 1-vinil-2-pirrolidona cuyas variantes se caracterizan por su viscosidad en solución acuosa expresado como un valor de K que oscila entre 10 y 120. Dicha constante se calcula por la ecuación de Fikentscher. En general, la fórmula estructural de la povidona sería la siguiente:



El Kollidon[®] K30 (BASF Wyandotte Corp.), es un polímero de peso molecular 45000g/mol que se presenta como un polvo fino, blanco o de color crema e inodoro o casi inodoro, con las siguientes especificaciones:

- Nitrógeno (%)12,0-12,8
- Agua (%)<5
- pH3-7
- Monómeros residuales (%)<0,2
- Aldehídos (%)<0,2
- Metales pesados (ppm)<10
- Hidrazina (ppm)<3
- Soluble en agua, metanol, etanol absoluto, propanol, cloroformo y diclorometano entre otros disolventes.
- Higroscopicidad: El porcentaje de agua adsorbido aumenta de forma exponencial entre valores de 30-50% al aumentar la humedad relativa atmosférica de 60% a 80%.
- Distribución granulométrica:
 - > 50 mcm90%
 - > 250 mcm1%

En el presente estudio, y tras realizar diversas pruebas con varios aglutinantes, se ha seleccionado el Kollidon[®] K30 por las excelentes propiedades tecnológicas que confiere a los comprimidos que lo contienen (Shekerdjiski, R., 1992). Para evitar introducir nuevos factores de variabilidad para la interpretación de los resultados obtenidos, se ha decidido añadir la misma proporción del aglutinante a las formulaciones de compresión directa.

III.2.

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS ENSAYADAS

De las formulaciones industriales de mayor aceptación son los siguientes. Nuestro estudio lo compararemos en parte con ellas.

FORMULACIÓN COMERCIAL C

La composición declarada por el fabricante para dicha formulación es la siguiente:

Isoniazida (DCI)	50 mg
Clorhidrato de Piridoxina (DCI)	15 mg
<u>Excipientes:</u>	
Lactosa	63,87 mg
Almidón de trigo	2 mg
Tartrazina (E-102).....	c.s.
Goma arábiga	c.s.
Talco.....	c.s.
Estearato de Magnesio	c.s.

La especialidad farmacéutica está compuesta por 100 comprimidos de forma circular y aspecto amarillento comprendidos en cuatro blisters. El peso medio oscila entre 130 y 140 mg.

FORMULACIÓN COMERCIAL R

Cada comprimido, con un peso medio comprendido entre 300 y 310 mg, posee la siguiente composición declarada:

Isoniazida (DCI).....	150 mg
<u>Excipientes:</u>	
Lactosa	c.s.
Almidón.....	c.s.
Talco.....	c.s.
Estearato Magnésico	c.s.

III.3.

DESCRIPCIÓN DE LOS ANTIÁCIDOS UTILIZADOS

- **IMPORTANCIA Y CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIÁCIDOS.**

Las patologías del aparato digestivo, tan a la alza hoy en día debido a factores diversos como el estrés, hábitos nutricionales inadecuados, tratamientos farmacológicos lesivos para el tracto digestivo, el tabaco, etc., son aquellas en las que el paciente se siente más capacitado para autodiagnosticarse y automedicarse. De entre ellas, la hernia de hiato, la gastritis, la esofagitis, la úlcera gástrica o duodenal entre otras, cursan con una serie de trastornos relacionados como son la hiperacidez, el reflujo esofágico y pirosis. Existen diferentes grupos terapéuticos destinados al tratamiento de la hiperacidez y la pirosis, los antiácidos destinados a neutralizar el jugo gástrico y los antiulcerosos (fármacos anti-H₂, inhibidores de la bomba de protones, etc.) (Salto, A. y Franquesa, N., 1998).

El jugo gástrico está compuesto por agua, pepsina-pepsinógeno, ácido clorhídrico, mucus e iones diversos. Según el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (2001), los antiácidos reaccionan con el ácido clorhídrico formando diferentes tipos de cloruros, con lo que se reduce la acidez gástrica (pH por encima de 5), pudiendo adsorber pepsina y otros enzimas proteolíticos. En el intestino con medio alcalino, los cloruros "liberan" de nuevo la base que, con los fosfatos o con los restos bicarbonato del jugo pancreático y biliar volverán a formar las correspondientes sales. Las nuevas sales formadas pueden ser solubles o insolubles. Las solubles se reabsorben y constituyen los llamados **antiácidos sistémicos** (bicarbonato sódico y bicarbonato cálcico) ya que, al absorberse, influyen sobre el equilibrio ácido-base del organismo (pH sanguíneo, urinario, etc.). Las sales insolubles, derivados de Al y Mg, apenas se reabsorben en el intestino y reciben el nombre de **antiácidos no sistémicos**. (Flórez, J. et al., 1997). El antiácido ideal debería poseer un poder neutralizante rápido y prolongado, lo cual depende de la velocidad de vaciamiento gástrico, factores propios de la forma farmacéutica, etc., y ejercer su acción de manera localizada en el estómago sin absorción sistémica, sin alterar la digestión, sin provocar efecto rebote y sin originar efectos secundarios como diarrea o constipación. Smyth, RD. et al. (1976), afirman que no existe una dosis estándar de antiácido, ya que cada persona responde de manera diferente sin que influyan la forma farmacéutica de administrarlos.

Según la clasificación anatomofisiológica del Ministerio de Sanidad, los antiácidos se dividen de la siguiente manera:

- Grupo A02A. Antiácidos antiflatulentos

- A02A1 Antiácidos solos: monocomponentes (A02A1A) y combinaciones (A02A1B).

- A02A2A Antiflatulentos solos.

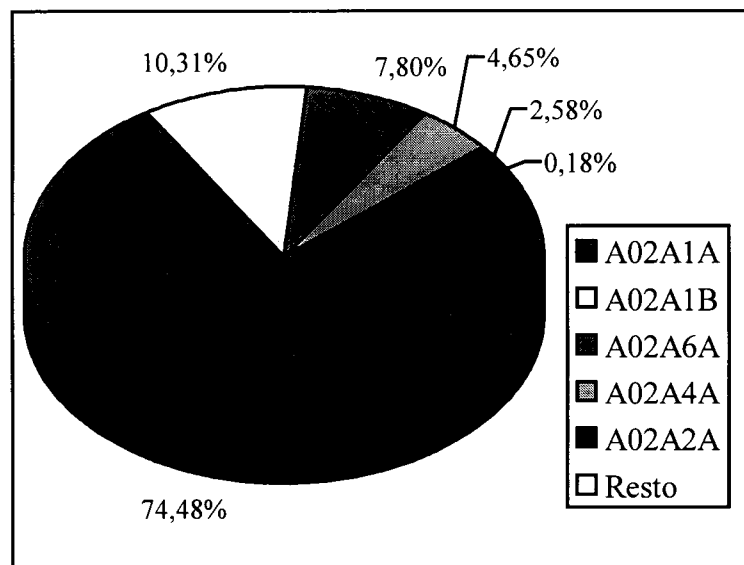
A02A3A Antiácidos con antiespasmódicos.

A02A4A Antiácidos con antiflatulentos.

A02A5A Antiácidos con antiflatulentos y con antiespasmódicos.

A02A6A Otras combinaciones de antiácidos.

En el año 1993-94 se dispensaron medicamentos de este grupo terapéutico por un valor de 7950 millones de pesetas. En la siguiente figura se observa como se repartieron las ventas según los diferentes subgrupos:



- Fig. 10-

De esta manera se pone de manifiesto la hegemonía del subgrupo de antiácidos solos, que supone 85% del total. Dentro del subgrupo de antiácidos solos monocomponentes y según la base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos existen 70 especialidades farmacéuticas comercializadas en este momento en España. Los principios activos empleados en estos medicamentos son los siguientes: almasilato, diferentes sales del anión bicarbonato, algeldrato, magaldrato, hidrocalcita, almagato, sales de Ca y Mg y diferentes silicatos. En la presente memoria, se seleccionaron dos antiácidos no sistémicos de clara difusión en el mercado. Se ha procurado utilizar derivados de Al y/o Mg de diferentes fabricantes y formulados en comprimidos. En la tabla VII se recoge la composición de cada uno de ellos:

Especialidad	Código	Titular	P. Activo	mg/unidad
Almax [®]	665182	Almirall Prodesfarma	Almagato	500
Bemolan [®]	972893	BYK ELMU	Magaldrato	400

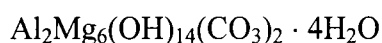
-Tabla VII-

Para evaluar la eficacia de un agente antiácido se determina la capacidad neutralizante del mismo, esto es, los mEq de Cl neutralizado por 1 gramo o 1 ml de compuesto. El ensayo suele realizarse por la técnica del pH-Stat, que consiste en la realización de un registro gráfico continuo del proceso de neutralización de HCl por el antiácido en cuestión a pH 3 y 37° C (Peidró, J. et al. 1987; Viñuales, A. et al., 1984;). Los antiácidos seleccionados muestran una elevada eficacia de neutralización, y lo que es más importante con fines comparativos, que dicha capacidad es similar entre sí a la dosis frecuentemente prescritas.

En general, el ion Mg en la luz intestinal actúa osmóticamente reteniendo agua que genera cuadros diarreicos, mientras que los derivados de Al poseen propiedades astringentes; sin embargo la asociación de sales de Al y Mg en un mismo preparado resulta muy beneficiosa ya que se compensan los efectos secundarios de los componentes por separado. Por otra parte, las sales de aluminio disminuyen la absorción de tetraciclinas, digoxina, captoprilo, sales de hierro, isoniazida, ketoconazol, quinolonas, salicilatos, indometacina y naproxeno.

- **DESCRIPCIÓN DEL ANTIÁCIDO ALMAX®**

Según Peidró y colaboradores (1984) el almagato es un hidroxicarbonato hidratado de aluminio y magnesio que se usa como antiácido, antiulceroso y como protector de la mucosa gástrica, que presenta la siguiente fórmula estructural:



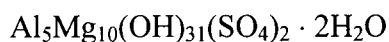
Según Font, E., (1998) por difracción con rayos X se observa una estructura tridimensional con el carbonato de aluminio y magnesio en posición central y grupos OH en el exterior lo que le confiere una acción rápida y prolongada, con capacidad neutralizante hasta pH=5 sin efecto rebote. Se ha observado además que también es capaz de neutralizar la pepsina y los ácidos biliares.

Según el prospecto proporcionado por el laboratorio el Almax® se encuentra indicado en casos de dispepsia (hiperacidez, indigestión, pirosis, acidez de estómago), gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, esofagitis por reflujo gastroesofágico y hernia de hiato. La cantidad e intervalos de dosis dependen del tipo de alteración, de la severidad de la misma y frecuencia del dolor. Se encuentra contraindicado o debe administrarse con precaución en pacientes con porfiria, insuficiencia renal, diarrea, dietas pobres en fosfatos, malabsorción o trasplante renal. En ancianos se encuentra contraindicado en casos de enfermedad de Alzheimer y osteoporosis.

Los efectos adversos de almagato son, en general, leves y transitorios. Las reacciones adversas más características son, excepcionalmente (<<1%), estreñimiento o diarrea cuando se emplean dosis altas. En tratamientos prolongados con dosis altas o en pacientes con dietas bajas en fosfatos, puede inducir hipofosfatemia y ocasionar osteomalacia.

- **DESCRIPCIÓN DEL ANTIÁCIDO BEMOLAN®**

El magaldrato o AY 5710 es un hidroxisulfato hidratado de aluminio y magnesio de peso molecular 1133,29g/mol, cuya fórmula estructural es la siguiente:



El magaldrato puede encontrarse como principio activo en 20 especialidades farmacéuticas comerciales fundamentalmente formulado como comprimidos masticables o en sobres, bajo los nombres de Bemolan, Compagel, Gastromol, Magion o Minoton. El magaldrato, del cual pueden administrarse hasta 8g/día como dosis máxima, reacciona con el ácido por etapas sosteniendo la duración de la neutralización. También provoca la depleción del calcio y el fósforo. Al-Gohary, OM. et al. (1997), incluyeron magaldrato en la formulación de comprimidos de ácido acetil salicílico para prevenir el daño gástrico inducido por dicho principio activo.

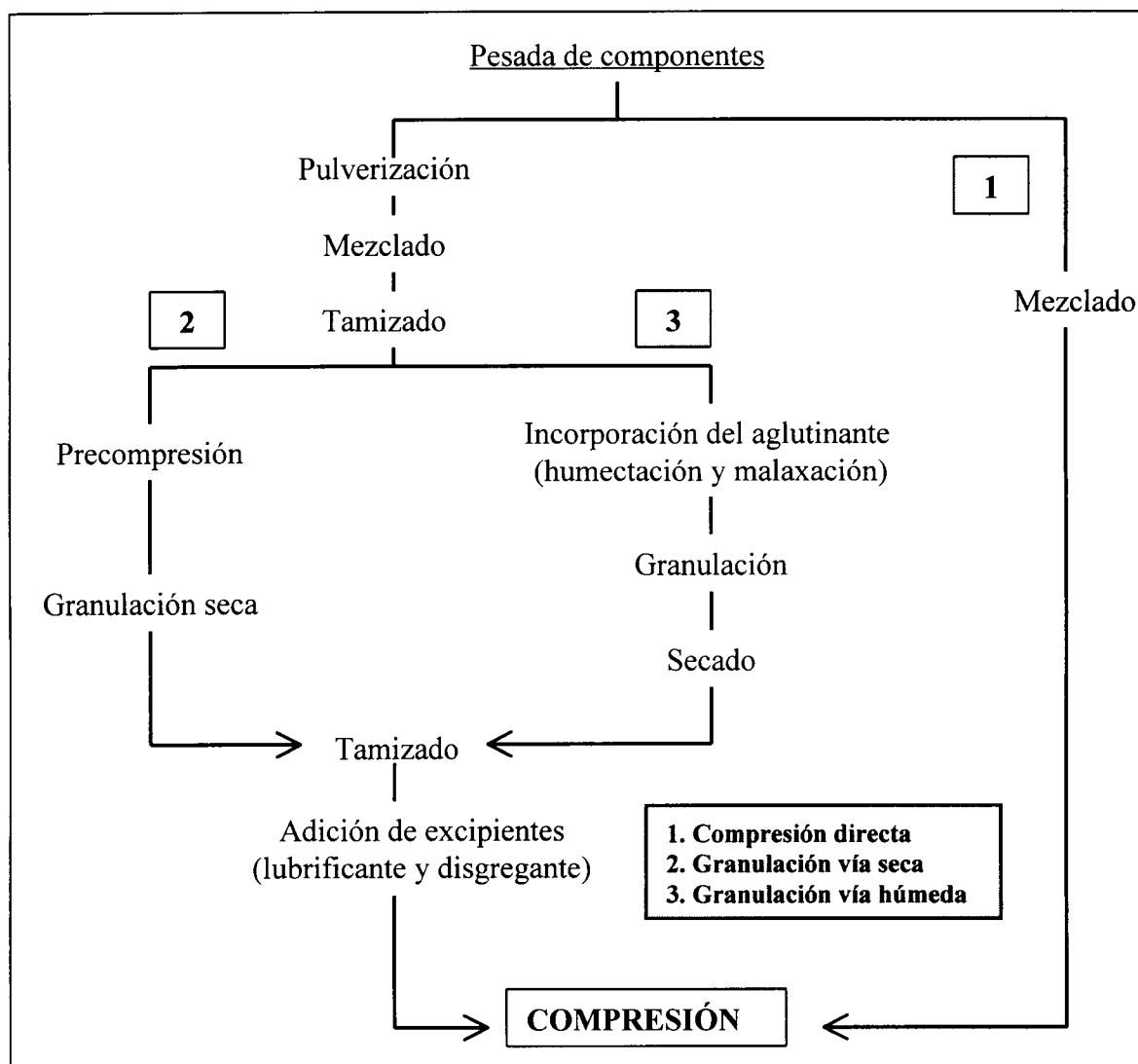
Según los datos proporcionados por el fabricante, Bemolan® por su efecto neutralizante del ácido estomacal y su capacidad de adsorción de la pepsina, se encuentra indicado en las mismas situaciones que Almax®, descritas previamente, con la salvedad de casos de hernia de hiato. Las contraindicaciones, precauciones y efectos adversos también son idénticas a las del Almax®.

III.4.

ASPECTOS TECNOLÓGICOS

• INTRODUCCIÓN

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, que se obtienen por compresión en máquinas adecuadas a partir de una o varias sustancias (Voigt, R., 1982). En el ámbito industrial, existen diversas técnicas de elaboración de comprimidos. En la siguiente figura se recogen las etapas fundamentales de los tres procesos más importantes (Torres Suarez AI. y Gil Alegre ME., 1991):



- Fig. 11-

Con el fin de poder garantizar una adecuada calidad de la forma farmacéutica final, es necesario llevar a cabo ensayos en todas las fases involucradas en el proceso de producción. De esta manera, antes de elaborar unos comprimidos, se requiere un conocimiento preciso de los parámetros físicos que van a caracterizar a la mezcla pulverulenta de partida. En el presente capítulo se describen los ensayos realizados tanto en las mezclas pulverulentas intermedias como en los comprimidos finales.

III.4.1.) ENSAYOS SOBRE LA MEZCLA PULVERULENTO O GRANULADO

A) PROPIEDADES DINÁMICAS

➤ Velocidad de deslizamiento

Este parámetro relaciona la capacidad con la que una cantidad determinada de mezcla pulverulenta cae libremente a través de un orificio normalizado en función del tiempo, y es una de las propiedades más representativas a la hora de calcular el rendimiento de una máquina de comprimir. Cuanto mayor sea el flujo, menor será el tiempo de llenado de la matriz, con lo cual se podrá fabricar un mayor número de comprimidos por unidad de tiempo. Los factores que pueden influir en la velocidad de deslizamiento son los siguientes: tamaño y forma de las partículas, características de la superficie de las partículas, distribución granulométrica, potencial electrostático, densidad real y aparente, humedad del producto, grado de porosidad, capacidad de cohesión y porcentaje de agente deslizante (Devise, B. et al., 1975).

Para mejorar la velocidad de deslizamiento, el galénico puede seguir ciertas estrategias tales como disminuir la humedad del producto mediante desecación, modificar su granulometría o añadir agentes lubricantes para modificar la superficie de las partículas (Córdoba Borrego, M. y El Sousi, S., 1988; Ertel, K.D. y Carstensen, J.T., 1988; Gai, M.N. et al., 1987; Matsuda, Y. et al., 1976; Robert, O. et al., 1989).

Existen diversos métodos para calcular la velocidad de flujo (Velasco, M.V. et al., 1994). En nuestro trabajo emplearemos un embudo de polietileno de baja densidad equipado con un obturador móvil en su salida. El sistema se encuentra fijo a una altura de 8 cm de una superficie plana horizontal. Sobre el embudo con la salida obstruida, se añaden 30 g de la mezcla pulverulenta, se retira al obturador y se deja que la mezcla caiga libremente cronometrando el tiempo que tarda en caer la totalidad del polvo.

➤ Angulo de reposo.

Se denomina ángulo de reposo de un polvo al que se forma entre una superficie plana horizontal y el lado del cono obtenido cuando un polvo o granulado cae libremente a través de un orificio sobre dicha superficie (Sellés, E. 1995).

Este parámetro mide la cohesividad de los polvos, es decir, la tendencia de las partículas de un material a unirse entre sí, y depende principalmente, del tamaño de éstas (partículas menores de 10 μm son las principales responsables del fenómeno de

adherencia) y del contenido en humedad. Los **polvos cohesivos**, presentan valores de ángulo de reposo superiores a 60° (Jiménez, M.R., et al., 1987). De forma general, se consideran materiales de **flujo libre**, aquellos que presentan un ángulo de reposo menor o igual a 30° y de **flujo deficiente**, cuando es superior a 40°. Debe existir un equilibrio entre fluidez y cohesión que vendrá determinado por un intervalo de valores de ángulo de reposo óptimo comprendido entre los 25° y los 45°.

Existen numerosos métodos para calcular el ángulo de reposo, siendo en todos ellos fundamental especificar las condiciones del experimento para evitar distorsiones en los resultados (Fernández, A.M. et al. 1987; Formas Orales Sólidas, 1993). En nuestro trabajo, emplearemos un embudo de polietileno de baja densidad en cuya salida se coloca un obturador. Sobre el embudo con la salida obstruida, se añaden 30 g de la mezcla pulverulenta; a continuación se retira al obturador y se deja que la mezcla caiga libremente desde 8 cm de altura (Córdoba Díaz D. et al. 2000). El ángulo de reposo se determina según la siguiente expresión, donde h y r son respectivamente la altura y el radio del cono formado.

$$\alpha = \arctan \frac{h}{r}$$

B) PROPIEDADES ESTÁTICAS.

➤ Distribución granulométrica.

La granulometría es un parámetro de gran repercusión en las propiedades reológicas de la mezcla pulverulenta y en las características finales de los comprimidos, ya que una granulometría poco adecuada puede provocar la aparición de fenómenos de desmezclado, con la consiguiente alteración de la dosificación de los comprimidos y de algunas de sus propiedades, así como de la biodisponibilidad de los mismos (McKenna, A. y McCafferty, F., 1981; Muhammad, N. y Newton, J.M., 1982; Lahdenpaa, E. et al., 1997).

Está ampliamente aceptado que la granulometría más adecuada para una mezcla pulverulenta es la comprendida entre 0,25 y 1 mm. No obstante, si se incorpora una pequeña proporción de finos, se reduce la porosidad al completarse los espacios libres entre partículas grandes, y por lo tanto se mejora la capacidad de deslizamiento (Carli, et al. 1983; Woodhead, P.J. y Newton, J.M., 1983; Schildcrout, S., 1984).

Hoy en día, existen numerosos métodos tanto electrónicos como ópticos para llevar a cabo un estudio granulométrico (Merkku, P. et al. 1992; Corsico, G. 1993). Según el Dr.

Rawle (1996) todas las técnicas son correctas aunque cada una de ellas mide una propiedad diferente de las partículas. Para realizar este ensayo el uso de tamices en cascada resulta suficientemente útil, para los rangos de tamaño de partícula que utilizamos en nuestro estudio. La luz de malla (mm) de los tamices empleados es la siguiente: 0,71 0,59 0,50 0,40 0,30 0,20 0,10. La agitación se lleva a cabo en un vibrador C.I.S.A. durante 10 min a un nivel de vibración 4 según la escala propia del aparato. El vibrador imprime dos movimientos simultáneos a la cascada de tamices, horizontal y vertical, logrando así mayor homogeneidad que si se realiza manualmente.

A partir de las siguientes expresiones y en función de la distribución granulométrica obtenida para cada formulación, se calcularon el **diámetro medio volumen/superficie** (en cm), por ser el diámetro estadístico más representativo (McCabe et al., 1996) y la **superficie específica** (superficie de la unidad de masa expresada en cm²/g):

$$d_{v.s} = \frac{\sum n d^3}{\sum n d^2} \qquad S_e = \frac{6}{d_{v.s} \cdot \varphi}$$

donde n es el número de partículas existentes en la fracción considerada y d , el diámetro medio de dicha fracción. El valor de n se obtiene de considerar que trabajamos con partículas esféricas, teniendo en cuenta que conocemos el peso de la fracción obtenida, su diámetro medio y su densidad (φ).

➤ **Densidad.**

La densidad de una mezcla pulverulenta es un parámetro tecnológico con una gran repercusión sobre sus propiedades reológicas. Podemos distinguir tres tipos de densidades:

- **Densidad real (d_{real}):** se define como el peso por unidad de volumen absoluto, es decir, sin considerar ningún tipo de poros.

- **Densidad aparente (d_{ap}):** definida como el peso por unidad de volumen, pero referido a volumen total; es decir, incluyendo los poros y espacios interparticulares.

- **Densidad apelmazada ($d_{ap\text{ apelmazada}}$):** es la referida al volumen apelmazado; es decir, al volumen ocupado por las partículas tras la máxima reducción de los espacios interparticulares, pero que está aún aumentado por la existencia de poros internos.

En nuestro estudio, tras realizar diversas pruebas entre un porosímetro de mercurio y un picnómetro de helio, se seleccionó el segundo dispositivo para la determinación del volumen absoluto de las mezclas. Para ello, se adicionó una cantidad de muestra apelmazada tal, que permitiera ocupar las dos terceras partes de la cámara de volumen

intermedio de un equipo Micromeritics Multivolume Pycnometer 1305. Los resultados obtenidos fueron despejados en la siguiente expresión:

$$V_m = A - \frac{B}{\left(\frac{P_1}{P_2}\right) - 1}$$

donde V_m es el volumen absoluto muestral, A es el volumen de la celda en donde se incorpora la muestra, B es el volumen de expansión y P_1 y P_2 son ,respectivamente, las presiones iniciales y de expansión.

Para la determinación de las densidades aparentes se utilizó una probeta graduada de 250 ml con un peso de muestra adecuado para obtener un volumen aparente comprendido entre 50 ml y 250 ml, según indica la Real Farmacopea Española (1997). Posteriormente, la probeta fue fijada a un volumenómetro de asentamiento PharmaTest PT-TD donde se efectuaron 1250 golpes. Si la diferencia entre el volumen observado a los 500 golpes y el volumen observado al final del ensayo fuese mayor a 2 ml, se efectuarían 1250 golpes más. La existencia de grandes diferencias entre ambas densidades, puede ser indicativo de unas propiedades de flujo deficientes.

Por otra parte, con los valores obtenidos se pueden calcular dos parámetros de gran importancia para la caracterización farmacotécnica de una mezcla pulverulenta (Guyot, J.C. et al., 1980):

- **Compresibilidad:** determina la capacidad de un polvo de formar una masa compacta al estar sometido a una presión. Se calcula a partir de la siguiente expresión:

$$C(\%) = \frac{d_{ap\text{-}apelmazada} - d_{ap}}{d_{ap\text{-}apelmazada}} 100$$

Valores de compresibilidad inferiores al 15% indican una excelente fluidez mientras que superiores a 25% se traducen por una cierta resistencia al libre flujo de partículas (Lachman, L. et al., 1986).

- **Índice de Hausner:** este parámetro relaciona ambas densidades según la razón siguiente:

$$I.H. = \frac{d_{ap\text{-}apelmazada}}{d_{ap}}$$

Si la mezcla fluye correctamente, la diferencia entre ambas densidades es mínima, lo que se traduce en la práctica por índices de Hausner próximos a la unidad y por valores de compresibilidad bajos (Fernández, AM. et al., 1987).

Valores elevados de estos parámetros pueden estar ocultando unas correctas propiedades de flujo, ya que tanto la compresibilidad como el índice de Hausner no reflejan la velocidad con la que ocurre la cohesión.

➤ **Humedad.**

El contenido en humedad de una mezcla pulverulenta influye sobre sus propiedades reológicas, así como sobre la estabilidad de sus componentes. Además juega un importante papel en la compresión ya que puede alterar la fluidez del producto, obteniéndose comprimidos de elevada friabilidad. En el presente estudio, dicho parámetro adquiere una gran importancia debido a la incorporación en algunas formulaciones de agentes disgregantes, los cuales favorecen la higroscopicidad de las mismas, lo que puede influir negativamente en la dureza y capacidad de disgregación del comprimido resultante, así como, por favorecer las reacciones entre el principio activo y los excipientes.

En esta memoria el contenido en humedad de las formulaciones se ha realizado mediante desecación a 105° C, usando una balanza Mettler PM100 acoplada a un horno de infrarrojos Mettler LP16. Cada valoración se realizará por triplicado.

III.4.2.) ENSAYOS DE COMPRIMIDOS

➤ **Aspecto y dimensiones**

La uniformidad en el aspecto externo, no solo a nivel intralote, sino también a nivel interlote es fundamental para lograr la aceptación del paciente, ya que si por ejemplo la distribución de color no es uniforme (lo que se conoce por "moteado"), puede asociarlo con un defecto en la dosificación del mismo o con algún tipo de deterioro (Córdoba Borrego, M. y Sanroma Bordallo, J.L., 1991; Mollica, J.A., et al., 1978). En concreto, al reaccionar la isoniazida con restos aldehídos presentes en la formulación, se puede formar un moteado marrón-amarillento en la superficie de los comprimidos (Wu, W.H. et al., 1970)

En el presente trabajo experimental, los comprimidos elaborados son planos, biselados, de color blanco por lo general y un diámetro de 12 mm. El estudio de su apariencia externa se realizará a ojo desnudo y con lupa, incidiendo sobre distintos aspectos como son la uniformidad de color (descripción de la coloración final del comprimido y aparición de posibles moteados), forma y textura superficial (posible

aparición de grietas, rugosidades, problemas de laminado, etc), brillo (sobre todo en los cantos del comprimido, indicador de correcta lubricación) y correcto biselado.

Las dimensiones medias de los comprimidos de cada lote, se obtienen en el equipo PharmaTest PTB 311 sobre una muestra de 10 unidades seleccionadas al azar, considerando que el coeficiente de variación de la altura media y el diámetro medio nunca debe ser superior al 5%.

➤ **Uniformidad de unidad de dosificación**

La correcta dosificación de un comprimido viene condicionada por la homogeneidad de la mezcla y por la homogeneidad en el peso de los comprimidos. (Córdoba, D. y Córdoba Borrego, M. 1997; Loran, J.S., 1993; Fassishi, AR. et al., 1987). Según la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23, 1995) existen dos ensayos para verificar una correcta dosificación de la forma farmacéutica final, el ensayo de **uniformidad de peso** y el ensayo de **uniformidad de contenido**. Se aplica el primero de ellos cuando el contenido en principio activo en los comprimidos es igual o superior a 50 mg y supone un porcentaje en peso igual o superior al 50%. En nuestro caso, cada comprimido incorpora 90 mg de isoniazida en una dosificación del 20%. Por tanto, es de obligado cumplimiento el ensayo de uniformidad de contenido, si bien, se ha realizado además el ensayo de uniformidad de peso por su sencillez y fiabilidad.

• **Ensayo de uniformidad de masa**

Los factores más importantes que determinan la uniformidad de masa de un cierto lote de comprimidos son los siguientes (Helman, J., Vol VI, 1982):

- **Factores de tipo mecánico:** uniformidad de punzones y matriz, uniformidad de los dispositivos de llenado de la matriz, velocidad de compresión y capacidad de ajuste de la máquina de comprimir en cuanto a su dosificado.
- **Características reológicas de la mezcla pulverulenta a comprimir:** velocidad de deslizamiento, capacidad de apelmazamiento y distribución granulométrica.
- **Mezclado de los componentes.** Posibles procesos de desmezcla o segregación acaecidos a lo largo del proceso de fabricación.

La Real Farmacopea Española 1ª Ed. en su apartado 2.9.5., indica que la determinación de la masa media debe realizarse con 20 comprimidos escogidos al azar. Además advierte que la masa individual de como máximo 2 de las 20 unidades puede desviarse de la masa media en un porcentaje más elevado que el indicado en la tabla, pero la masa de ninguna unidad puede desviarse en más del doble de este porcentaje.

Masa media (mg)	Límites de desviación (%)
< 80	10
80-250	7,5
> 250	5

-Tabla VIII-

- Ensayo de uniformidad de contenido

A escala industrial se verifica la uniformidad de contenido tanto sobre la mezcla pulverulenta como sobre la forma farmacéutica final. Murray et al. (1995) demuestran que los ensayos de uniformidad de contenido sobre la mezcla pulverulenta previos a la compresión no son indicadores lo bastante concluyentes como para evaluar la correcta dosificación del producto final.

Según las especificaciones de la USP 23, los comprimidos de isoniazida deben contener no menos de un 90% y no más de 110% de la cantidad de principio activo declarada. El ensayo se realiza con 10 comprimidos seleccionados al azar. Además, el coeficiente de variación obtenido a partir de la media y la desviación estándar debe ser menor o igual al 6%. Se han considerado las especificaciones de la USP 23 y no las de la RFE 1ª Ed ya que según Martins y Farinha (1998), cuando el rango de aceptación es de 90% -110%, los requisitos de la USP son más fiables para garantizar la calidad ya que en esta farmacopea los límites se ajustan en función de la cantidad de principio activo declarado, mientras que en la RFE 1ª Ed. se ajustan en función del peso medio.

➤ Friabilidad

La friabilidad (f) según la RFE 1ªEd, es el fenómeno por el cual la superficie de los comprimidos se ve dañada o presenta señales de abrasión o rotura bajo el efecto de choques mecánicos o del roce.

Debido a que la masa unitaria de los comprimidos es inferior a 0,65g el ensayo debe realizarse con 20 comprimidos. Tras limpiarlos convenientemente y pesarlos (P , peso de los diez comprimidos al comienzo del ensayo), se introducen en un tambor de metacrilato transparente de dimensiones tipificadas. Se efectúan 100 rotaciones y se sacan los comprimidos del tambor, eliminando el polvo libre adherido a los mismos (P' , peso de los diez comprimidos al final del ensayo). El porcentaje de pérdida de masa se calcula mediante la siguiente expresión:

$$f(\%) = \frac{P - P'}{P} \cdot 100$$

Valores de f superiores a 1% obligarían a repetir el ensayo dos veces mas y calcular la media de los tres resultados. Si la media fuese superior al mencionado porcentaje la pérdida de masa se consideraría inaceptable. La friabilidad que presenta un determinado lote de comprimidos depende, principalmente, de los siguientes factores (Helman, J., Vol VII, 1982; Colbourn, E.A. y Rowe, R.C., 1996):

- Tamaño del granulado. Es inversamente proporcional a la friabilidad.
- Forma del comprimido. Comprimidos con forma lenticular y bordes romos, presentan índices de friabilidad menores.
- Humedad. Comprimidos que se resequen en exceso pueden ver aumentada su friabilidad.
- Fuerza de compresión. Como norma general se acepta que un incremento en la fuerza de compresión supone un descenso en la friabilidad de los comprimidos resultantes.

➤ **Resistencia a la rotura**

De acuerdo con la RFE 1ªEd. este ensayo tiene como finalidad la determinación, en condiciones definidas, de la fuerza necesaria para provocar la rotura por aplastamiento de los comprimidos, y depende, principalmente, de los siguientes factores (Karehill, P.G. y Nystrom, C., 1990; Pesonen, T. y Paronen, P., 1990; Bolhuis, GK. et al., 1995):

- Naturaleza de la mezcla pulverulenta: tiempo de mezcla, presencia o ausencia de lubricante, superficie de unión entre las partículas (superficie específica) y rugosidad superficial de las partículas.
- Tiempo de permanencia en la matriz
- Fuerza de compresión ejercida por los punzones de la máquina de comprimir.
- Durómetro utilizado.

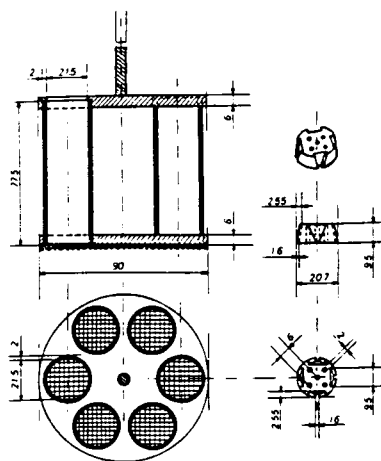
Según la RFE 1ªEd. este ensayo debe realizarse en 10 comprimidos. El aparato empleado, un PharmaTest PTB 311, es una mordaza con dos mandíbulas enfrentadas que se desplazan una hacia la otra. La superficie de aplastamiento de las mandíbulas es plana y más grande que la zona de contacto con el comprimido. La medida se efectuó con los comprimidos situados en posición diametral. Los resultados se expresan como valor medio, mínimo y máximo de las fuerzas medidas, todas ellas expresadas en newtons.

Una vez finalizados los ensayos conducentes a la caracterización tecnológica de los comprimidos objeto de estudio, se realizaron dos ensayos para estudiar la disponibilidad in vitro de los mismos: el cálculo del tiempo de disgregación y la capacidad de disolución.

➤ Ensayo de disgregación

En el presente estudio experimental, el tiempo de disgregación es un parámetro que cobra especial relevancia, ya que una de las variantes introducidas en el diseño de las formulaciones es, precisamente, la adición de un disgregante. Su influencia en la disponibilidad in vitro del principio activo, así como su repercusión en la formación de hidrazonas del mismo, son algunos de los objetivos de estudio del presente trabajo. La incorporación de disgregantes, independientemente de su mecanismo de actuación (efervescencia, adsorción, absorción, hinchamiento o desarrollo de redes capilares) se muestra como un recurso galénico eficaz para optimizar dicho parámetro (Córdoba Borrego, M., et al., 1996). Por otra parte, se ha observado que un aumento en la fuerza de compresión implica un retraso en el proceso de la disgregación (Gómez, J.L. et al., 1987).

El ensayo se ha llevado a cabo en un aparato Pharmatest PTZ 1 que cumple con las especificaciones oficiales. El aparato consta de un ensamblaje rígido con 6 tubos de vidrio limitados en su parte inferior por una malla de acero inoxidable de 0,635 mm. de diámetro y una anchura de malla de 2 mm. El dispositivo se coloca en un vaso de precipitados de 1 litro, que contiene 800 ml de ácido clorhídrico 0,1N termostatzado a $37 \pm 0,5$ °C. Se ha seleccionado dicho medio por ser el mismo que se empleará en los ensayos de disolución posteriores de acuerdo con la monografía para comprimidos de isoniazida de la USP 23. En cada tubo se introduce un comprimido, desplazándose el dispositivo de 28 a 32 veces por minuto. El ensayo se considera finalizado cuando no queda residuo sobre la rejilla o si queda residuo, éste está constituido solamente por una masa blanda que no constituye un núcleo palpable y no impregnado. Las dimensiones del dispositivo se recogen en la siguiente figura:



-Fig 12 (dimensiones en mm)-

➤ Capacidad de disolución

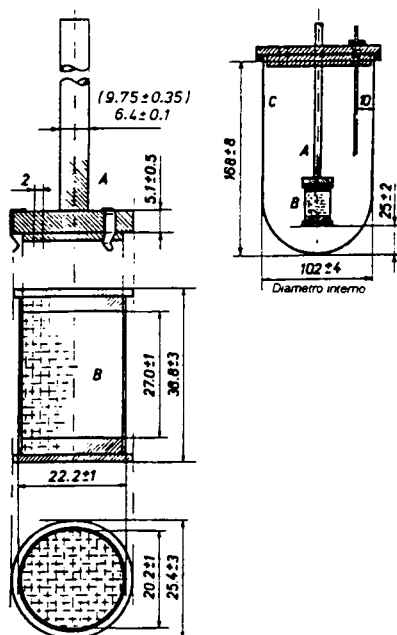
Conforme a las especificaciones marcadas por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23) para los comprimidos de isoniazida, las condiciones en las que se ha desarrollado el presente ensayo son las siguientes:

- Medio: 900 ml de ácido clorhídrico 0,1N
- Equipo: cestillo
- Velocidad de agitación: 100 rpm.
- Tiempo: 45 min.
- Límite de tolerancia: no menos del 80% (Q) de la cantidad declarada de isoniazida en el comprimido debe disolverse en 45 minutos.

Al final del ensayo, se determinó la cantidad de isoniazida disuelta utilizando el método espectrofotométrico descrito y validado en la parte experimental de la presente memoria.

La capacidad de disolución de una formulación depende de numerosos factores que aparecen descritos en el apartado siguiente. Trabajos previos (Córdoba Díaz, D., 1997; Córdoba Díaz, D., et al., 2000) demuestran la conveniencia de la realización de este tipo de estudios incluso en aquellos casos en que la farmacopea no lo exige.

La descripción y medidas exactas de los elementos que componen el dispositivo empleado en nuestro estudio se muestran en la siguiente figura.



- Fig. 13-

III.4.3.) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS

Para que se produzca la absorción gastrointestinal de un principio activo cualquiera formulado para su administración vía oral, es necesario que éste se encuentre disuelto en el lugar y en el momento adecuado. De esta manera, la transferencia del principio activo desde comprimidos de liberación inmediata al fluido gastrointestinal requiere la disgregación del mismo, la separación de los fragmentos obtenidos en partículas finas y la disolución en el medio circundante. La disgregación depende casi exclusivamente de cómo se haya realizado la formulación galénica, mientras que la disolución depende además de las propiedades físico-químicas del principio activo y de la composición del líquido en el que se va a disolver. Por lo tanto, una rápida disgregación facilita, aunque no asegura, la disolución del fármaco. Con la realización de los ensayos de velocidad de disolución se pretende simular in vitro las condiciones naturales con las que se enfrentará el comprimido posteriormente. Los resultados obtenidos, son por tanto de gran importancia tanto a nivel de desarrollo galénico de nuevas formulaciones, como para verificar la equivalencia in vitro de formulaciones genéricas con respecto a la especialidades de referencia.

El primer estudio cuantitativo del proceso de disolución fue publicado en 1897 por Noyes y Whitney. La conclusión principal de dicho estudio fue que la capacidad de disolución es directamente proporcional a la diferencia de la solubilidad (C_s) y la concentración de la sustancia disuelta (C). De acuerdo con este modelo, una fina capa de solución saturada cubre las partículas sólidas, siendo la capacidad de disolución controlada por la difusión de la sustancia disuelta desde la capa saturada a la solución, considerando que la formación de la capa saturada ocurre de manera mucho más rápida que el mencionado proceso de difusión. Empleando como base este modelo, se han desarrollado diversas teorías para tratar de explicar el proceso de disolución:

- Modelo de difusión desde la capa limítrofe de Nernst y Brunner
- Modelo de difusión desde la barrera interfacial de Sdanovski e Higuchi.
- Modelo de convección-difusión de Levich.
- Modelo de la doble barrera.

En general, el proceso de disolución debe entenderse como la suma de las siguientes fases:

- 1) Intercambio de partículas en la superficie de reacción.
- 2) Paso del estado sólido al líquido.
- 3) Transferencia de productos de reacción al seno de la solución.

Factores que afectan a la capacidad de disolución

Los factores que influyen en los resultados de los ensayos de disolución pueden dividirse en cinco grandes apartados (Hanson, W.A., 1991; Martínez, R. et al, 1986; Canafe, K. et al., 1990; Coulibaly, S., et al., 1988; Gordon, M. y Chowhan, Z., 1987; Córdoba, M. et al., 1995; Córdoba, M. et al., 1996; Reillo, A., et al., 1995; Kurahashi, H. et al., 1996; Guidance for Industry Dissolution, FDA; Diebold, SM. y Dressman, JB., 1998; Dressman, JB. et al., 1998):

- a) Propiedades físico-químicas del principio activo:** estado amorfo o cristalino de la forma sólida, formas polimórficas, estado de hidratación, fenómenos de coprecipitación y/o complejación, tamaño de partícula (teoría de Nerst-Brunner), densidad y forma de las partículas (ecuación de Ostwald-Freundlich), estabilidad en disolución, fotoestabilidad, etc.
- b) Factores galénicos o de formulación:** características de solubilidad de los excipientes, capacidad para incrementar la hidrofilia del gránulo por parte de los mismos, influencia de los excipientes en la disgregación de la forma farmacéutica, relación excipientes / principio activo, interacciones excipiente - principio activo o excipiente – excipiente, capacidad de disminuir la tensión interfacial entre el principio activo y el medio por parte de los excipientes (naturaleza de los diluyentes y aglutinantes, presencia de agentes disgregantes, momento en el que se incorporó el disgregante a la granulación, forma de actuación del disgregante, tipo, calidad y cantidad de agente lubricante).
- c) Factores relacionados con la forma farmacéutica:** técnica de elaboración de la mezcla a comprimir (compresión directa o granulación previa), fuerza y tiempo de compresión, forma de los punzones, porosidad de la forma farmacéutica final, etc.
- d) Factores relacionados con el equipo de disolución y las necesidades del ensayo:** condicionantes impuestos por la farmacopea tales como el equipo a utilizar, naturaleza, volumen y pH del medio de disolución, tiempo de muestreo, velocidad de agitación, etc.; excentricidad de los ejes de giro; adecuado control de la temperatura; adecuada geometría de los vasos de disolución; grado de vibración del motor y su repercusión en el resto del sistema; mantenimiento de las revoluciones de agitación dentro de los límites establecidos; presencia de dispositivos que puedan afectar a la hidrodinámica del sistema, tales como sondas de pH o temperatura; etc.
- e) Otros factores:** estabilidad de las muestras, técnica analítica adecuada, etc.

Ecuaciones usadas en el estudio de la disolución

A partir de la ecuación de Noyes-Whitney, ecuación general que rige la velocidad de disolución de un principio activo en un medio líquido en función de su coeficiente de solubilidad y del área superficial del sólido (S), se han desarrollado diversas expresiones matemáticas que tratan de ajustar los resultados obtenidos a una recta, para poder así racionalizar el proceso de disolución. Las expresiones más difundidas en este sentido entre la comunidad científica son las siguientes (Brossard, C. y Wouesidjewe, S., 1990; Kinget, R., 1989; Ferrari, F. et al., 1988; Pellicer, S. et al., 1990; Macheras, P., 1995; Polli, JE. et al., 1998):

Ecuación de Noyes-Whitney: $\frac{dC}{dt} = k \cdot S \cdot (C_s - C)$	
Cinética de orden 0 (lineal)	$C = K \cdot t$
Cinética de orden 1 (Linearización de Wagner)	$\ln(100-C) = -K \cdot t$
Modelo de Weibull	$\log[-\ln(1-M)] = \beta \log(t-t_0) - \beta \log T_d$
Modelo de Higuchi	$Q_s = \sqrt{D\epsilon(2A - \epsilon C_s)t / \pi}$
Linearización de Hixson y Cronwell	$\sqrt[3]{m_0} - \sqrt[3]{m_t} = K \cdot t$
C= concentración de soluto t= tiempo M= fracción cedida respecto al total t ₀ = tiempo de latencia β= parámetro de forma T _d = tiempo de disolución 63,2% Q _s = cantidad cedida por unidad de superficie expuesta D= coeficiente de difusión del soluto en el medio de disolución A= cantidad de principio activo contenido en la matriz por unidad de volumen C _s = coeficiente de solubilidad ε= porosidad de la matriz π= tortuosidad de la matriz m ₀ = cantidad inicial de principio activo m _t = cantidad de principio activo sin disolver a un tiempo t	

- Tabla IX-

Aparte de los ajustes a las diversas cinéticas estudiadas anteriormente, lo cual siempre conlleva un cierto error, en la presente memoria se han calculado a partir de los perfiles de disolución obtenidos dos parámetros amodelísticos, la **eficacia de disolución** a los 30 minutos (**ED₃₀**) y el **tiempo medio de disolución** al mismo tiempo (**TMD₃₀**). Dichos parámetros son muy útiles cuando se desea comparar distintos perfiles, sobre todo cuando éstos no se ajustan al mismo modelo cinético. El primero de ellos fue acuñado por Khan y Rhodes en 1975, y se define como el porcentaje del área de un rectángulo descrito

por el 100% de principio activo disuelto y el tiempo. Por su parte, el TMD se define como el cociente entre el primer momento y el momento cero de la curva que representa la velocidad de disolución instantánea frente al tiempo (Hernández, R.M. et al., 1994), y viene dado por la relación entre el área complementaria al área bajo la curva de disolución acumulada (ACC) y la cantidad acumulada disuelta al tiempo máximo considerado (M_{∞}). Las expresiones matemáticas que permiten calcular dichos parámetros son las siguientes:

$$ED_t(\%) = \frac{\int_0^t y dt}{y_{100} \cdot t} 100 \qquad TMD = \frac{ACC}{M_{\infty}}$$

Metodología empleada

Cada ensayo se ha llevado a cabo por triplicado en el equipo de paletas descrito en la RFE 1ªEd., calculándose la concentración media frente al tiempo. Estos resultados se ajustaron a los modelos cinéticos descritos, obteniéndose parámetros amodelísticos y modelo dependientes. Las condiciones experimentales han sido las siguientes:

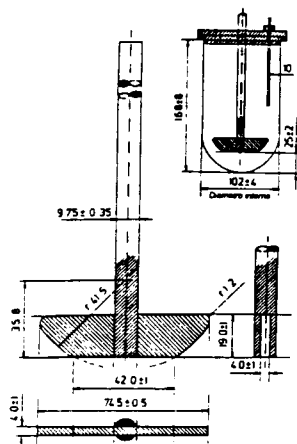
- **Medio:** 350 ml de HCl 0,1N desgasificado por ultrasonidos. Se ha seleccionado dicho medio por su similitud con el medio gástrico (Lindahl, A. et al., 1997). Por otra parte, y debido a que las formulaciones comerciales evaluadas no incluyen rifampicina, no es necesario que adicionemos al medio surfactantes como el lauril sulfato sódico (Jindal, KC. et al., 1994). El volumen de medio seleccionado permite garantizar condiciones SINK a lo largo del ensayo (Safwat, SM. y Omar, FA., 1993).

- **Velocidad de giro:** 50 rpm.

- **Temperatura del medio:** $37,0 \pm 0,5$ °C

- **Tiempo y volumen de muestra:** según cada formulación. No se realiza reposición.

La descripción y medidas exactas de los elementos que componen el dispositivo empleado en nuestro estudio se muestran en la siguiente figura.



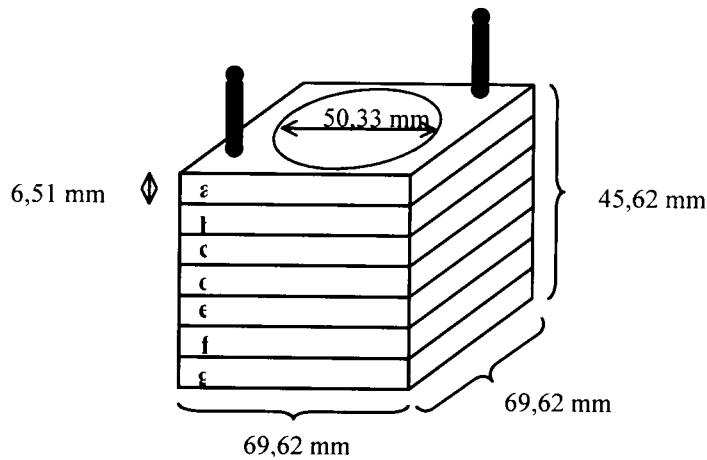
- Fig 14-

III.4.4.) ADAPTABILIDAD A ESCALA INDUSTRIAL

Con las formulaciones seleccionadas al final de la presente memoria, se llevaron a cabo en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Gante (Bélgica) los siguientes estudios para verificar su posible adaptabilidad desde una planta piloto a escala industrial:

- **Compresión en un simulador de compactación rotatoria.**
- **Evaluación del carácter plástico de la formulación.**
- **Estudios de adherencias a los punzones.**

Como ya se ha comentado en capítulos anteriores, una de las técnicas más extendidas en el ámbito industrial para elaborar comprimidos es la granulación vía húmeda. Tras la granulación propiamente dicha, la mezcla es introducida en estufas desecadoras donde una corriente de aire cálida elimina el líquido aglutinante. En este proceso, principios activos hidrosolubles pueden ser arrastrados por la humedad en evaporación tanto a nivel intragranular como intergranular. Si se produce dicho fenómeno, aumentaría notablemente el riesgo de obtener desviaciones en la dosificación de la forma farmacéutica que se desea obtener. Este fenómeno es poco importante a escala piloto ya que el tamaño de los lotes desarrollados suele ser reducido. En este contexto, y de acuerdo a los trabajos desarrollados por Kiekens y colaboradores (2000), se llevó a cabo un estudio de migración intergranular de isoniazida como etapa previa al resto de estudios de adaptabilidad a escala industrial. Para ello se preparó una cantidad de mezcla pulverulenta tal, que al granularla permitiera completar el volumen del cilindro interno del dispositivo que se indica en la figura 15. El sistema se introdujo en una estufa desecadora a 40 °C durante 12 h. de tal forma que el flujo de aire entrara por una de las bases del cilindro y saliese por la otra. Transcurrido ese tiempo, se introdujo una lámina de plástico entre los distintos segmentos del sistema, permitiendo de ese modo, separar las distintas capas del granulado seco. Una cantidad exacta de cada fracción fue diluida convenientemente en HCl 0,1N y analizada espectrofotométricamente por el método analítico propuesto. El ensayo se realizó por triplicado en las formulaciones seleccionadas. Las dimensiones del dispositivo de metacrilato utilizado se detallan en la siguiente figura:



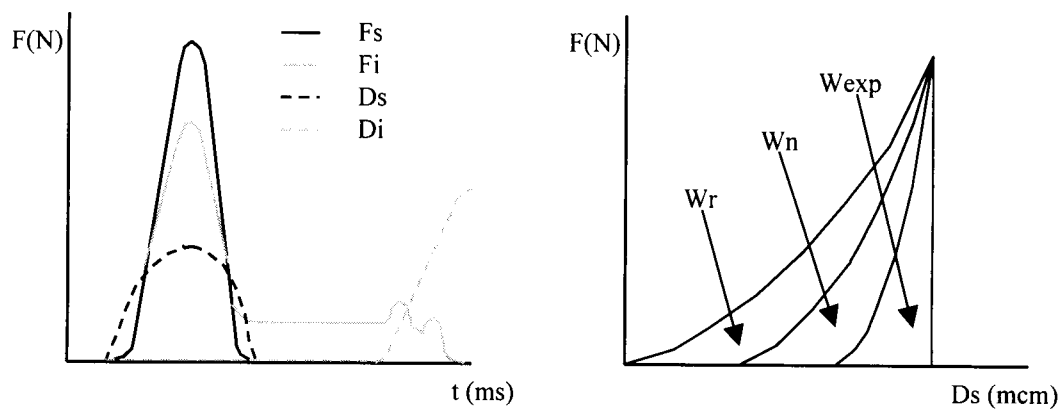
- Fig. 15 -

➤ Compresión en un simulador de compactación rotatoria

Las mezclas seleccionadas fueron comprimidas en un simulador de compactación rotatoria (Puuman OY, Kuopio, Finlandia) convenientemente validado y calibrado (Holman, LE. y Marshall, K., 1993). Tras la realización de diversas pruebas, se seleccionaron las siguientes variables de trabajo:

- Profundidad de llenado: 7500 μm
- Nivel del punzón superior: 0 μm
- Nivel del punzón inferior: -7500 μm
- Amplitud del perfil superior: 4750 μm (GH)/ 4300 μm (CD)
- Amplitud del perfil inferior: 0 μm
- Tiempo del ciclo de compresión: 250 ms (GH) / 1000 ms (CD)

En estas condiciones se obtuvieron los perfiles de fuerza/desplazamiento con respecto al tiempo, así como las curvas fuerza-desplazamiento (fig. 16).



-Fig. 16-

Por otra parte, de los perfiles anteriores se obtuvieron los siguientes parámetros (Martínez Pacheco, R. et al., 1990; Konkel, P. y Mielck, JB. 1997):

- t_c (tiempo de consolidación): tiempo comprendido entre el inicio del ciclo de compresión y la fuerza máxima del punzón superior.
- t_t (tiempo de contacto): tiempo que tarda en producirse la compresión y la decompresión.
- t_r (tiempo de residencia): tiempo transcurrido en la compresión.
- F_s máx: Máxima fuerza ejercida por el punzón superior.
- F_i máx: Máxima fuerza ejercida por el punzón inferior.
- F_e : Fuerza de eyección.
- D_s máx: Máximo desplazamiento del punzón superior.
- W_s : trabajo aplicado por el punzón superior.

$$W_s = \int_0^{D_{s\max}} F_s \cdot dD_s$$

- W_i : trabajo aplicado por el punzón inferior.

$$W_i = \int_0^{D_{s\max}} F_i \cdot dD_s$$

- W_{exp} : trabajo de expansión.

$$W_{exp} = \int_{D_{s\max}}^{D_s} F_s \cdot dD_s$$

- W_r : trabajo de rozamiento.

$$W_r = W_s - W_i$$

- W_n : trabajo neto del ciclo de compresión.

$$W_n = W_i - W_{exp}$$

- P : Índice de plasticidad de De Blaey

$$P = \frac{W_n}{W_n + W_{exp}}$$

- R : coeficiente de lubricación.

$$R = e^{-K h/d}$$

siendo K una constante que depende del material, h la altura de la cámara de compresión y d su diámetro.

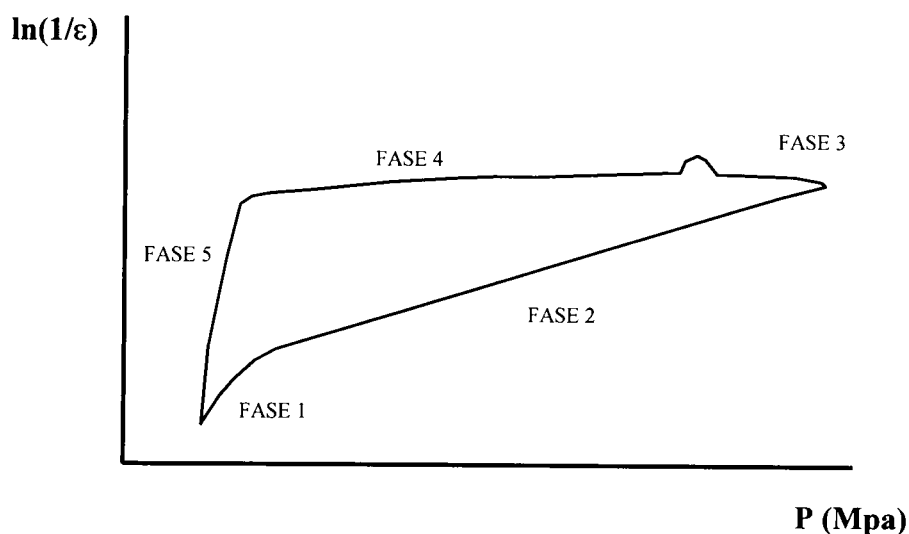
➤ Evaluación del carácter plástico de la formulación

La porosidad de un comprimido viene condicionada por la deformación que sufren sus constituyentes en el proceso de compresión en función de la distribución de presiones en la matriz, y depende de la resistencia a la fractura de la mezcla, fuerzas de fricción, temperatura, etc. (Mastau, JC. y Thomas, G., 1999). En este sentido, la relación de Heckel entre la densificación de la mezcla ($\ln(1/\text{porosidad})$) con la presión generada durante la compresión, es una herramienta útil para describir los mecanismos de deformación de diversos productos farmacéuticos y evaluar su repercusión con las propiedades farmacotécnicas del comprimido resultante (Schmidt, PC. y Vogey, PJ., 1994; Paronen, P., 1987).

$$\ln\left(\frac{1}{\varepsilon}\right) = KP + A$$

- ε (porosidad) = $1 - (d_{ap}/d_{real})$
- P: presión aplicada por el punzón superior.
- K y A: constantes.

Al representar gráficamente los resultados ajustados según dicha ecuación, se obtendría un perfil similar al especificado en la siguiente figura.



- Fig. 17-

- **FASE 1: DENSIFICACIÓN.** Comienza cuando el punzón superior penetra en la matriz abandonando la posición inicial y acaba cuando el transductor nota una carga. La densificación inicial obtenida describe la capacidad del material para caer desde la tolva hasta el volumen constante de la matriz, y depende de la densidad aparente del material, de su capacidad de flujo y de la geometría de las partículas. En esta fase, primero se produce una reorganización de las partículas y después una densificación (Morris, LE y Schwartz JB, 1995).

- **FASE 2: COMPRESIÓN 1.** Comienza cuando la presión del punzón superior es mayor que la línea base del transductor y acaba en la posición de máxima presión del punzón superior. Al recibir la carga, las partículas se reordenan y posteriormente se deforman o se fracturan. Si se fracturan, las nuevas partículas formadas pueden deformarse elástica o plásticamente o romperse de nuevo. La forma y magnitud de la densificación bajo presión es indicativa de los diferentes comportamientos de deformación del material (Çelik, M. et al., 1996). Existe una región inicial donde el incremento en la densificación es proporcional a la presión ejercida. Cuando el límite elástico del material se sobrepasa, ambos parámetros dejan de ser proporcionales. En este momento, las partículas se deforman o se fracturan en función de sus imperfecciones en la estructura cristalina. La resistencia a la densificación y el correspondiente incremento de la presión describe un material duro que tiende a fracturarse. Los materiales quebradizos como la isoniazida (Ishino, R. et al., 1991), se caracterizan por un repentino fallo con pequeña o ninguna deformación plástica. Si la densificación se incrementa más que la presión, se trata de un material blando que sufre deformación plástica y que es fácilmente comprimible. Hay que considerar que para obtener mezclas pulverulentas capaces de ser comprimidas, debe existir un equilibrio entre el comportamiento plástico o quebradizo de sus componentes (Van der Voort Maarschalk, K. y Bolhuis, GK., 1998). Los materiales dúctiles se caracterizan por su capacidad para soportar grandes deformaciones antes de romperse definitivamente. La inversa de la pendiente de esta región se usa para obtener la **presión de vencimiento (yield pressure)**, la cual se define como la tensión máxima en la que se produce una deformación permanente significativa. Dicho parámetro se emplea para definir el comportamiento plástico o quebradizo de una mezcla.

- **FASE 3: COMPRESIÓN 2.** Comienza cuando el punzón superior aplica la máxima presión a la mezcla y termina en la posición de máxima penetración del mismo. Debido a que la carga continúa siendo aplicada, el material sufre densificaciones si bien los transductores registran una reducción de la presión en el material. En esta fase se produce la relajación del material, de tal modo, que cambios en la densificación por cambios de presión son indicativos del carácter viscoelástico del material.

- **FASE 4: DESCOMPRESIÓN 1.** Comienza en la posición de máxima penetración del punzón superior en la matriz, y acaba cuando se alcanza la línea base en el transductor del punzón superior. En esta región la recuperación elástica del material hace que el transductor superior indique presión hasta el momento en que el punzón superior deja de

estar en contacto con la superficie del comprimido. La pendiente en esta zona, puede ser utilizada para describir el componente elástico de un material deformable.

- **FASE 5: DESCOMPRESIÓN 2.** Comienza cuando se alcanza la línea base del transductor superior y acaba cuando el punzón superior sale de la matriz.

En el presente estudio, se ha realizado en las formulaciones seleccionadas un gráfico completo de Heckel y se ha calculado la presión de vencimiento a partir de la región 2 del perfil resultante para evaluar así el comportamiento de la mezcla ante un proceso industrial de compresión.

➤ **Estudios de adherencias a los punzones**

Con algunos excipientes, y en especial con excipientes de naturaleza sacarídica, pueden producirse serios problemas de adherencias a los punzones y a las paredes de la matriz, que pueden traducirse en ligeras irregularidades en las superficies de los comprimidos obtenidos o incluso en defectos críticos que provoquen el rechazo del lote y la necesidad de una reformulación galénica. En este sentido, se ha observado que en ciclos de compresión en máquinas excéntricas, en las formulaciones elaboradas con manitol como diluyente se producían importantes problemas de adherencias, por lo que tuvieron que incluirse excipientes auxiliares como el talco. Para evaluar las posibles adherencias obtenidas en máquinas rotatorias, se colocó un sensor de presión B 8000 (Maywiid Instruments, Reading, GB) en el extremo de la tolva del simulador de compactación rotatoria, obteniéndose los gráficos de vibración con respecto al tiempo a lo largo del ciclo de compresión.

III.5.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

III.5.1.) IMPORTANCIA Y CLASIFICACIÓN

Según el Manual de Interacciones de los Medicamentos del CGCOF (1989) una interacción medicamentosa es cualquier alteración de la respuesta previsible a la acción de un fármaco, y que sea consecuencia de la acción concurrente en el organismo de otra sustancia química no producida por el mismo. En virtud a esta definición, existen tres tipos básicos de interacciones medicamentosas: **fármaco - fármaco, fármaco - alimento y fármaco - ensayo clínico**. Ciertos autores como Hussar, D.A. (1991), hacen mención a un cuarto tipo de interacción por la cual un fármaco produce efectos indeseables en pacientes con ciertos estados patológicos, y que denominan como **fármaco – enfermedad**. Como consecuencia de una interacción medicamentosa se puede encontrar una respuesta exacerbada de un fármaco, o bien un descenso en la actividad del mismo. En este caso, la detección de la interacción es especialmente meritoria ya que puede diagnosticarse como un fallo terapéutico.

Los factores, entre otros, que contribuyen a la aparición de interacciones medicamentosas son los siguientes:

- Efectos farmacológicos múltiples: La mayoría de los principios activos exhiben acciones farmacológicas secundarias a aquella por la que fue prescrito, afectando a diversas dianas fisiológicas. Así por ejemplo, la isoniazida posee cierta capacidad IMAO por la que puede interaccionar con otros principios activos como la meperidina.
- Prescripción por varios facultativos diferentes e independientes entre sí. Uso combinado especialidades farmacéuticas publicitarias entre sí o con medicamentos prescritos. Por ejemplo, el uso concomitante de INH en un tratamiento monitorizado de larga duración con diversos antiácidos que el paciente se autodiagnostica.
- Falta de cumplimiento del régimen terapéutico por parte del paciente. Este supuesto cobra especial importancia en población geriátrica sometida a una politerapia variable en función de la evolución de las patologías para las que esté siendo tratado.

En todos ellos, como es evidente, el papel del farmacéutico de oficina de farmacia es fundamental en la detección y prevención de este tipo de problemas.

En general, y atendiendo a los mecanismos por los que se producen, las interacciones medicamentosas pueden clasificarse en dos grandes grupos: **farmacocinéticas**, que son aquellas en las que se ve alterado alguno de los procesos de la serie LADME, o **farmacodinámicas** en las que se modifica la sensibilidad o capacidad de respuesta de los receptores, sin cambios en la concentración plasmática del fármaco. En la siguiente tabla se resumen los diferentes mecanismos involucrados en ambos tipos de interacciones:

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

- a) **Interacciones en la absorción** → retrasos o reducciones de la dosis absorbida
- Cambios en el pH gástrico y/o intestinal: Ej./ Ketoconazol y antiácidos
 - Formación de complejos no absorbibles (quelatos): Ej./ Norfloxacin y antiácidos
 - Formación de complejos no absorbibles (adsorción): Ej./ Colestipol y warfarina
 - Alteraciones de la motilidad gastrointestinal: Ej./ Isoniazida y antiácidos
 - Apantallamiento de lugares de absorción: Ej./ alimentos e isoniazida
- b) **Interacciones en el metabolismo**
- Inducción enzimática: Ej./ Ketoconazol y Rifampicina – Isoniazida
 - Inhibición enzimática: Ej./ Isoniazida y piridoxina
- c) **Interacciones en la distribución**
- Desplazamiento de la unión a proteínas: Ej./ Warfarina y Fenilbutazona
- d) **Interacciones en la excreción**
- Cambios del pH urinario: Ej./ salicilatos
 - Alteraciones del transporte tubular activo: Ej./ Ketoprofeno y metotrexato
 - Alteraciones del transporte tubular pasivo: Ej./ Litio y AINES
-

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

- a) **Antagonismo**: Ej./ Anfetaminas e hipnóticos
- b) **Potenciación de los efectos secundarios**: Ej./ antipsicóticos y antiparkinsonianos
- c) **Modificación de las condiciones del órgano efector**: Ej./ Digoxina y diuréticos
- d) **Adición de efectos farmacológicos**: Ej./ Alcohol y barbitúricos
-

Abadie-Kemmerly, S. et al., (1988), Chin, T.W.F., et al., (1995), Hussar, D.A. (1991), Remon, J.P. et al., (1983), Al Gohary, OMN. et al., (1997), Stockley, IH., (1981) (1996), Hnasten, (1985), D'Arcy y McElnay, (1987), Joshi, et al., (1991), Grange, J.M. et al., (1994); Carlson, JA. et al., (1983).

- Tabla X-

Según Hussar, D.A., las siguientes pautas ayudarían a reducir el riesgo de interacciones medicamentosas:

- Identificación de los factores de riesgo personales del paciente, tales como edad, problemas médicos, hábitos alimenticios, consumo de alcohol, actitud frente al tabaco, etc.
- Realización de un historial personalizado de los medicamentos tanto de prescripción como de venta libre.
- Conocimiento por parte del facultativo pertinente de todos los efectos farmacológicos, primarios y secundarios, de los medicamentos propuestos.
- Considerar alternativas terapéuticas siempre y cuando esto sea posible.
- Evitar regímenes terapéuticos complejos
- Educar al paciente e involucrarlo en el plan terapéutico propuesto.
- Monitorización de la terapia, la cual, debe ser lo más individualizada posible.

III.5.2) PLANTEAMIENTO PRÁCTICO

Los antiácidos son uno de los grupos terapéuticos que mayores problemas plantean ante la instauración de un régimen terapéutico, fundamentalmente por tres razones (Fernández, B y Benedí, J. (1995), Hurwitz, A. (1974)):

- Son medicamentos de fácil acceso para el paciente y que normalmente éste se autodiagnostica ante pequeñas dolencias. Por otra parte, dichas dolencias normalmente son pasajeras y el paciente no las comunica al clínico.
- No existe una dosis estándar de antiácido, ya que cada persona responde de manera diferente (Smyth, R.D. et al., 1976).
- Poseen una gran capacidad para interaccionar con numerosos medicamentos ya que debido a su acción farmacológica, son capaces tanto de modificar el grado de ionización del medicamento con el que se asocia (lo que conlleva una variación en su solubilidad) como de ralentizar el vaciamiento gástrico. Además, algunos antiácidos, especialmente determinados silicatos de aluminio y/o magnesio, poseen la capacidad de formar derivados en forma de redes cristalinas con características electrónicas y espaciales peculiares, capaces de "retener" entre las mismas a moléculas que se encuentren en su proximidad. Este hecho podría determinar una captación de otros fármacos en el intestino. No es frecuente que este mecanismo sea responsable de interacciones importantes, aunque debe recordarse su existencia ante medicamentos potencialmente susceptibles. Otra posibilidad consiste en la formación de compuestos de coordinación que son frecuentemente insolubles y determinan una reducción notable de la absorción del otro fármaco. Por último, una pequeña proporción de los antiácidos no sistémicos de aluminio y magnesio, es capaz de absorberse a nivel intestinal. Cuando esta absorción alcanza ciertas cotas, puede aumentar el pH urinario y producirse un estado transitorio de alcalosis metabólica que puede alterar el grado de ionización de otro posible fármaco que esté actuando simultáneamente y que se elimine por orina, modificándose los procesos de reabsorción tubulares. (Sadowski, D.C., 1994)

Los antiácidos son frecuentemente prescritos para paliar los efectos adversos gastrointestinales de los fármacos antituberculosos, o bien, para tratar síntomas de acidez péptica en pacientes con tuberculosis (Peloquin, CA. et al., 1999; Peloquin, CA. et al., 1998). Con respecto a la instauración de un régimen antituberculoso, parece aceptado por la comunidad científica que la absorción intestinal de la isoniazida se reduce ante el uso concomitante de ciertos antiácidos y por tanto se recomienda su administración una hora antes

que el antiácido para minimizar los efectos de este proceso, si bien, la información es limitada. Este hecho se encuentra avalado por diversos autores (Hurwitz y Schlozman 1974; Hava et al. 1973; Vats et al. 1973; Weber et al. 1979; Otten et al. 1975; Koponen et al. 1981) que sugieren que diversos antiácidos son capaces de producir una relajación de la musculatura lisa estomacal que produce un aumento del volumen del mismo y una reducción de la velocidad de vaciamiento gástrico, causando una retención de la isoniazida en el estómago. Esta retención aumentaría las posibilidades de que se produzcan distintos fenómenos de degradación química como consecuencia de la gran reactividad de la molécula de isoniazida, así como de favorecer el metabolismo hepático. El antiácido con el que se produce más claramente esta interacción es con el hidróxido de aluminio pero también se ha observado una reducción en las concentraciones plasmáticas con magaldrato. El diseño de una pauta antituberculosa se hace más complejo en situaciones como las que sufren enfermos de SIDA, en las que uno de los medicamentos de elección para el tratamiento de dicha enfermedad, la didanosina, necesita de un pH estomacal básico para no inactivarse por lo que se formula con antiácidos. En estos casos, se observa una notable reducción de los niveles de isoniazida (Berning, S.E. et al., 1992, Peloquin, C.A., et al. 1993). Un estudio llevado a cabo por Gallicano et al. en 1994, con 12 individuos sanos (donde el $C_{m\acute{a}x}$ de la INH es muy superior al observado en condiciones normales en pacientes VIH +) demuestra que la dosis de antiácido incorporada es muy pequeña para afectar a la biodisponibilidad de la isoniazida administrada concomitantemente. Por otra parte, en estos enfermos y debido a sus intensivas politerapias, es frecuente la prescripción de agentes antiácidos para evitar molestias asociadas a la medicación (Mims, C. et al., 1999).

Estos trabajos sin embargo, no descartan que contribuyan mecanismos de adsorción (propuesto por Wu y colaboradores para la isoniazida y el óxido de magnesio), formación de complejos o la elevación del pH gástrico si bien, este último no parece ser el responsable de este proceso de interacción (Paulsen et al, 1986).

En la presente memoria se trata de profundizar en los mecanismos de dicha interacción, para poder así encontrar una pauta posológica que permita la administración conjunta de ambas medicaciones en enfermos de SIDA.

III.6.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD

III.6.1.) INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES

Según las ICH, el propósito de un estudio de estabilidad es proporcionar la evidencia de cómo varía la calidad de una sustancia medicamentosa a lo largo del tiempo bajo la influencia de una serie de factores ambientales tales como la temperatura, la humedad y la luz, y definir las condiciones recomendadas de almacenamiento, periodos de reensayo y semivida. La duración de los estudios y las condiciones en los que se llevan a cabo los mismos, deben ser las adecuadas para simular las condiciones de almacenamiento, distribución y uso. En general, las condiciones propuestas (Haase, M., 1995) se detallan en la tabla XI, aunque se permiten variaciones siempre y cuando se justifiquen:

Tipo de estudio	Condiciones	Tiempo mínimo
A largo plazo	25°C±2°C / 60% HR ± 5%	12 meses
Acelerado	40°C±2°C / 75% HR ± 5%	6 meses

- Tabla XI-

La frecuencia con la que se deben realizar los ensayos, debe ser la suficiente para establecer las características de estabilidad de la muestra, aunque por lo general se aconseja una frecuencia trimestral durante el primer año y semestral durante el segundo año y sucesivos, en estudios a largo plazo.

Las características y especificaciones a evaluar en un estudio de estabilidad pueden agruparse en las siguientes categorías: físicas, químicas, microbiológicas, de toxicidad o que definan caracteres terapéuticos. La estabilidad biofarmacéutica sería lo más importante para definir la estabilidad global del sistema que se está ensayando, si bien, los estudios de las estabilidades física y química son muy importantes para aumentar la estabilidad de nuestra formulación ya que conoceremos mejor, de este modo, las causas de la degradación. En estos estudios se suele determinar un parámetro denominado t_{90} , el cual se define como el tiempo necesario para que la concentración del principio activo más lábil de la formulación se reduzca en un 10% de la concentración inicial. Con este tiempo se calcula en cierto modo el periodo de eficacia de un medicamento, ya que por lo general, la mínima potencia aceptable es el 90% de la cantidad declarada, considerando que no se produzcan degradaciones físicas importantes ni se originen productos que aumenten la toxicidad.

En los estudios de inestabilidad física se trata de comprobar que durante el período de validez se mantienen constantes fundamentalmente tres parámetros: aspecto, dosificación regular y biodisponibilidad del principio activo. En este tipo de estudios no podemos contar con la existencia de programas de estudio estandarizados lo cual incrementa la complejidad del mismo. Así, Okutgen y colaboradores (1991) indican que la temperatura puede modificar

el tamaño de comprimidos formulados a partir de celulosa microcristalina. Por otra parte, se ha demostrado que en determinadas formulaciones, programas de almacenamiento acelerado provocan aumentos significativos en el tiempo de disgregación de los comprimidos (Sakr, A., Bose, M. y Taulbee, J., 1993). En comprimidos, los ensayos más importantes son los de caracteres organolépticos, humedad, dureza, friabilidad, tiempo de disgregación y, sobre todo, velocidad de disolución.

La inestabilidad química consiste en la alteración mediante reacciones de hidrólisis, oxidación, fotólisis o racemización entre otras, de un principio activo. Existen diversos factores que pueden provocar o favorecer dichas reacciones, tales como, presencia de catalizadores de la reacción (trazas de metales pesados, etc.), microorganismos, oxígeno u otros gases, luz (artificial, difusa o solar (Toonesen, H. y Moore, D., 1993)) y otras radiaciones, agua, temperatura, etc.

En este contexto, se pueden considerar también procesos de incompatibilidad entre los componentes de una formulación, bien sean principios activos o excipientes, que pueden alterar las propiedades físicas o químicas de la misma. De esta manera no sería correcto incluir en la formulación sustancias de carácter oxidante y reductor.

III.6.2.) ESTABILIDAD DE LA ISONIAZIDA

La isoniazida en solución acuosa a 37°C se degrada mediante procesos de hidrólisis alcalina tanto en condiciones aeróbicas como anaeróbicas. De esta manera y de acuerdo con los trabajos de Kakemi, K., y colaboradores (1966), en el primero de los casos, los principales productos obtenidos son el ácido isonicotínico, isonicotinamida, 1,2 diisonicotinoilhidrazina y cantidades trazas de otros productos. Por su parte, en condiciones anaeróbicas el ácido isonicotínico y la 1,2 diisonicotinoilhidrazina son los productos principales. Cantidades trazas de iones metálicos catalizan estas reacciones ya que la inclusión de agentes secuestrantes de tipo EDTA, reducen notablemente estos procesos (Ammar, H.O., et al. 1982).

En medio ácido a 37°C, en donde la isoniazida aparece como dicatión, monocatión y forma no disociada, se produce una degradación de la misma de acuerdo a una cinética de pseudo primer orden formándose fundamentalmente ácido isonicotínico.

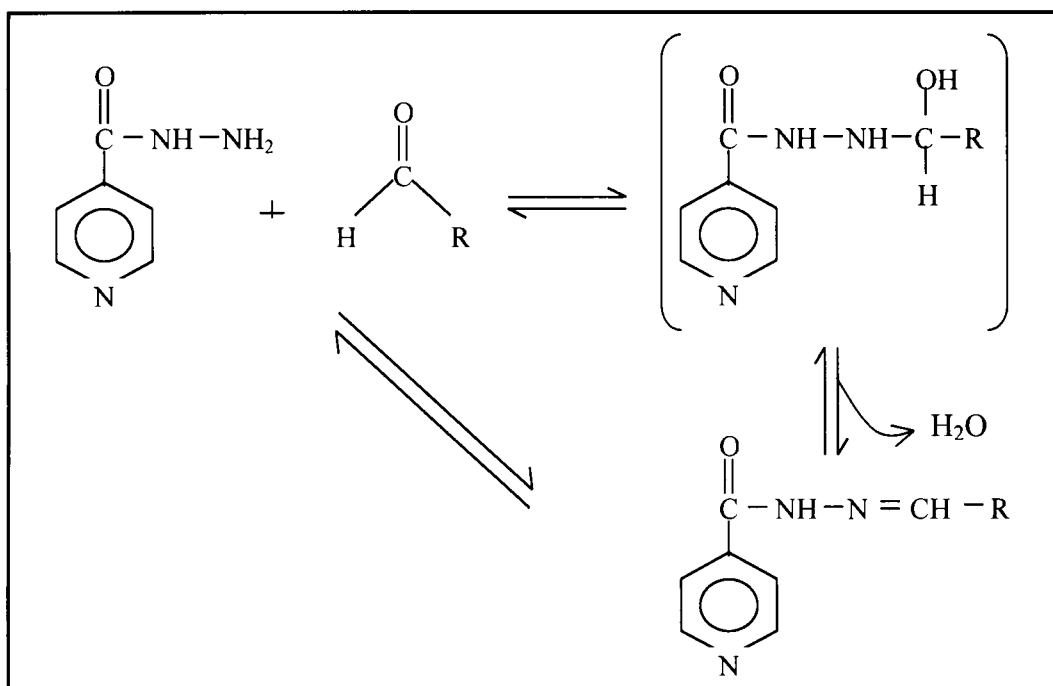
Por su parte, Griffith y Bodily (1992) demostraron que soluciones acuosas de isoniazida, estreptomina, ácido para amino salicílico, y etambutol permanecían inalteradas durante un año conservadas entre 3 a 7°C.

Hutchings y colaboradores (1988) afirman que en saliva, la isoniazida solamente es estable durante más de 5 semanas si se almacena a -70°C, o si se añade azida a 4°C.

Como consecuencia de la formación previa de quelatos con iones bivalentes tales como Cu^{2+} y Mn^{2+} en forma 1:1 y 1:2, la isoniazida sufre reacciones de oxidación capaces de generar ácido isonicotínico, isonicotinamida, 1,2 diisonicotinoilhidrazina, isonicotin carboxaldehído e isonicotinoilhidrazona. Según Brewer, G.A., (1991) la isoniazida no se absorbe en resinas de Ba, Mg, Ca o Na, mientras que si lo hace en resinas de Al.

Hoy en día, diferentes derivados de isoniazida se están empleando como agentes quelantes de hierro o inhibidores de la incorporación de la 3H-timidina en terapia antineoplásica (Crowe, A. y Morgan, EH., 1994; Richardson, DR. et al., 1995; Richardson, DR., 1997) e incluso como antimaláricos (Tsafack, A. et al., 1996; Bhattacharya, M. et al., 1997) entre otras indicaciones.

Debido a su grupo amino primario libre, la isoniazida es una molécula altamente reactiva, lo cual hace que sea complicado formularla con otros principios activos o excipientes. De esta manera, Seifart et al., (1991) demostraron como monosuspensiones de isoniazida, evaluadas mediante HPLC permanecían estables por un periodo superior a 28 días a varias temperaturas. Al adicionar rifampicina a la suspensión de isoniazida, se observó una reducción en la concentración de la misma de un 58%. Por otra parte, Jindal, K.C. y colaboradores demostraron que los productos de la degradación in vitro de la rifampicina en HCl 0,1N, son capaces de reaccionar con la isoniazida presente en el medio. Según los trabajos de Devani y colaboradores (1985, 1978, 1979), la isoniazida es capaz de reaccionar con excipientes de naturaleza sacarídica como la lactosa, según la reacción:



- Fig. 18-

Dicha reacción posee las siguientes características:

- La reacción total es una suma de una adición electrófila con una posterior reacción de eliminación entre un buen donante de protones como es el grupo carbonilo protonado, y el grupo amino primario que actúa como nucleófilo débil.
- El producto formado es un compuesto coloreado que puede ser fácilmente transformado en la lactosamina correspondiente. En las condiciones adecuadas de humedad y temperatura, como las que pueden encontrarse en ciertos procesos industriales, se podría producir una reacción de Maillard con una transposición de Amadori y la correspondiente formación de restos dicarbonilos que tras sufrir una degradación de Strecker darían como resultado la formación de melanoidinas (Pischetsrieder, M., Severin, T., 1994; Labuza, T.P., 1994).
- La aparición de pardeamientos en los comprimidos es indicativo de degradación pero no necesariamente de formación de lactosil hidrazonas ya que productos de degradación de la lactosa como el hidroximetilfurfural que aparece frecuentemente en la lactosa atomizada (Blaug, S.M, Wen-Tzy Huang, 1972), así como sus hidrazonas con isoniazida también presentan esta tonalidad (Wu, W.E, et al., 1970). Es tal la facilidad con la que se forman hidrazonas entre la isoniazida y el hidroximetilfurfural, que Davidson y Dawodu (1988), la utilizan para determinar la presencia de este compuesto en jarabes utilizando la isoniazida como reactivo.
- Para la formación de hidrazonas se necesita un pH ligeramente ácido, siendo 3,1 el más favorable. Lubrificantes del tipo del estearato magnésico pueden favorecer por este motivo la reacción. En medio excesivamente ácido, pH= 1,1, se favorecería la hidrólisis. Por tanto, en un estómago normal se favorecería la rotura de la hidrazona, si bien, en presencia de alimentos o fármacos del tipo de los antiácidos, así como en pacientes con aclorhidria (inmunocomprometidos, VIH (+), etc.) la acidez del medio favorecería la formación de la misma.
- La temperatura elevada favorece la reacción ya que se necesitaría menor energía de formación.
- En medio básico no existe degradación de la hidrazona formada.
- La hidrazona de lactosa posee menor energía de formación que su homóloga de glucosa.
- Cuanto mayor sea la concentración de azúcares, más se favorece la formación y estabilidad de lactosil hidrazonas.
- El azúcar puede ser fructosa, galactosa, maltosa, glucosa o lactosa, ya que si bien esta última es un disacárido, se encuentra en equilibrio con su tautómero cíclico que presenta el grupo aldehído libre (Wirth, D.D., et al., 1998).

- La formación de hidrazonas sigue una cinética de segundo orden mientras que la hidrólisis se rige por una cinética de pseudo primer orden.
- Según Devani y colaboradores (1985), se han llegado a encontrar degradaciones en comprimidos comerciales de hasta un 22%, si bien, Carr y Fish (1983) demostraron según sus técnicas analíticas degradaciones máximas de un 6,5%. Bailey L.C., y Abdou, H., demostraron mediante técnicas de TLC que la razón por la que diversos comprimidos comerciales no cumplían con los requisitos de dosificación de la farmacopea, era la formación de lactosil hidrazonas. Esta reacción puede suponer notables reducciones de dosificación en jarabes formulados con azúcar (Carlin, A., et al., 1998)
- Se ha demostrado que las lactosil hidrazonas, debido a su elevado tamaño y peso molecular, son incapaces de absorberse a nivel intestinal eliminándose de forma inalterada (Devani, M.B., et al., 1978, Sved, S., et al. 1977, Kakemi, K., et al., 1969; Alvarez Fuentes et al., 1996; Matsuki, Y. et al., 1991). Por tanto, como consecuencia de la formación de dicha sustancia, la cantidad de isoniazida suministrada al paciente no sería la adecuada, por lo que la enfermedad tuberculosa no estaría siendo tratada, y además, se estaría incrementado el riesgo de aparición de resistencias a este fármaco, así como la aparición de efectos hepatotóxicos (Timbrell, J.A., et al. 1980). Sin embargo, Ghazy, F.S. y colaboradores (1975), demuestran en ratas como productos procedentes de la fotólisis de la riboflavina incrementan la absorción de la hidrazona de isoniazida y lactosa como consecuencia de un incremento temporal en la permeabilidad de la membrana intestinal.
- En función de todos estos condicionantes se han establecido una serie de variantes de formulación con el ánimo de estudiar la influencia de los siguientes factores en el proceso de formación de hidrazonas:
 - Naturaleza del excipiente, así como de los posibles procesos tecnológicos realizados sobre los mismos para incrementar sus propiedades farmacotécnicas. Este factor es importante considerarlo si se considera que la lactosa monohidrato es uno de los excipientes más comúnmente utilizados por la industria farmacéutica para el desarrollo de medicamentos genéricos por su gran estabilidad, pureza y compresibilidad, así como por su bajo precio.
 - Técnica de elaboración de comprimidos utilizada, esto es, compresión directa o granulación húmeda, considerando a priori la segunda como de mayor riesgo para la formación de hidrazonas por los procesos tecnológicos que implica.

- Inclusión de agentes disgregantes, ya que su presencia favorece la captación de humedad por parte de la formulación, la cual podría favorecer la reacción, así como por su naturaleza sacarídica si son derivados del almidón.

Para llevar a cabo dicho estudio, se introdujeron lotes de comprimidos de las diferentes formulaciones desarrolladas, así como de las comerciales, en desecadores estabilizados a diversas humedades relativas y 25°C. No se han empleado altas temperaturas ya que estas pueden influir negativamente en procesos de recristalización de alguno de los excipientes utilizados.

En la siguiente tabla se recogen los tiempos de muestreo expresados en días para cada una de las formulaciones ensayadas:

FÓRMULAS	MUESTRA 1	MUESTRA 2	MUESTRA 3	MUESTRA 4
1	33	61	117	258
2	30	51	120	182
3	33	61	117	258
4	41	69	128	190
Comerciales	30	62	120	181

- Tabla XII -

III.7.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE RESULTADOS Y VALIDACIÓN

• INTRODUCCIÓN

El Diccionario de la Lengua Española de la Real Academia (1992) define el término estadística según su tercera acepción como la ciencia que utiliza conjuntos de datos numéricos para obtener inferencias basadas en el cálculo de probabilidades. Por lo tanto, mediante un tratamiento matemático adecuado de los resultados obtenidos experimentalmente, es posible establecer con un cierto grado de certeza, comparaciones entre los mismos para así poder elaborar conclusiones.

III.7.1.) FUNDAMENTOS DEL MÉTODO ESTADÍSTICO

En general, cualquier tipo de resultado obtenido está expuesto a una variabilidad debido al instrumento de medida, al método, al analista y a las características de la muestra. En estadística, se define la **población** como todos los elementos o resultados que poseen una serie de características comunes, como por ejemplo, todos los comprimidos de un lote industrial; la **muestra** sería una parte proporcional de esa población. Cuando se analiza una variable cuantitativa en una muestra se puede calcular la tendencia de la misma a agruparse en torno a un punto, empleando estadísticos tales como la media aritmética (\bar{x}), la media aritmética ponderada, la mediana, etc. Además se puede determinar la capacidad de dispersión, esto es, la variabilidad de la muestra, mediante el cálculo de la varianza, la desviación típica (s) y el coeficiente de variación. Existen diversas distribuciones de frecuencia que permiten definir la variación de una serie de medidas de varias muestras, pero la más frecuente es aquella que se ajusta a una curva de Gauss (Knudsen, L. y Ciminera, J., 1985). En ella, podemos determinar, tanto su valor central (μ) como el error tipo o desviación estándar de la media (σ). En este sentido, una distribución normal se caracteriza porque el 68,27% de las observaciones que se realicen se encontrarán en el intervalo $[\mu \pm \sigma]$. De la misma forma, el 95% de las observaciones están comprendidas en el intervalo $[\mu \pm 1,96\sigma]$, y el 99%, en el $[\mu \pm 2,58\sigma]$ (Vizmanos, J.R. y Asensio, R., 1976). Los parámetros muestrales (\bar{x} y s) reflejan los de la población (μ y σ) con un margen de probabilidad. El margen de tolerancia de la población inaccesible se denomina intervalo de confianza, y a la probabilidad de que dicha población escape de él, probabilidad de error (p). Los intervalos de confianza utilizados más habitualmente son los del 5% ($p < 0,05$) y los del 1% ($p < 0,01$).

Cuando no se conoce la desviación típica de la población, σ puede estimarse desde la cuasidesviación típica de la muestra (s). Sin embargo, el cociente $(\bar{x} - \mu)/(s - \sigma)$ sigue una distribución normal tipificada sólo cuando n es mayor de 30.

Para tamaños muestrales inferiores a 30 se define la variable t de Student por la siguiente expresión:

$$t = \frac{x - \mu}{s / \sqrt{n-1}}$$

Por lo tanto, el intervalo de confianza para la media que se utilizará en la presente memoria aparece definido en la siguiente expresión (Córdoba Borrego, M. y del Río Alvarez, L.A., 1990; Goñi Leza, M.M. y Martín Bachiller, C. 1993):

$$x \pm t \frac{s}{\sqrt{n-1}}$$

- Comparación de dos muestras

Para establecer la igualdad entre las medias de dos poblaciones normales de varianza desconocida, considerando que el tamaño muestral suele ser en el ámbito del laboratorio inferior a 30 elementos, lo primero que habría que hacer es comprobar que las varianzas poblacionales son idénticas. Para ello en cada población se tomaría una muestra aleatoria de tamaño n y se calcularía su cuasivarianza S^2 , estableciéndose como hipótesis nula que ambas muestras proceden de poblaciones con la misma varianza. Por tanto, el cociente $F = S_1^2 / S_2^2$ sigue una distribución F de Snedecor con n_1-1 y n_2-1 grados de libertad. Si $F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$ para n_1 y n_2 grados de libertad y el nivel de significación elegido, las varianzas difieren de una forma estadísticamente significativa.

Si las varianzas poblacionales son homogéneas, se ponderarán las cuasivarianzas mediante la siguiente expresión:

$$S_p = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 + 2}}$$

A continuación se despejaría la desviación típica ponderada en la siguiente fórmula, para obtener una distribución de t de Student con n_1+n_2-2 grados de libertad:

$$t = \frac{x_1 - x_2}{S_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

Si el valor de t calculado tomado en valor absoluto, es superior al t tabulado para el nivel de significación y los grados de libertad correspondientes, se rechazará la hipótesis nula.

Si las varianzas poblacionales fuesen significativamente diferentes la relación,

$$t = \frac{x_1 - x_2}{\sqrt{\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}}}$$

sigue una distribución de t de Student con v grados de libertad, siendo v un número entero calculado mediante la aproximación de Welch:

$$v = \frac{\left(\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2} \right)^2}{\frac{\left(\frac{S_1^2}{n_1} \right)^2}{n_1 + 1} + \frac{\left(\frac{S_2^2}{n_2} \right)^2}{n_2 + 1}} - 2$$

Si el valor de t calculado tomado en valor absoluto, es superior al t tabulado para $\alpha=0,05$ y v grados de libertad, se rechazará la hipótesis nula.

- Comparación de varias muestras

El análisis de varianza o ANOVA se realiza para comparar indirectamente las medias obtenidas a partir de muestras obtenidas de distintas poblaciones, por medio de la comparación directa de sus dispersiones. Si se tienen K poblaciones, la hipótesis nula, que sostiene que las poblaciones tienen la misma media, se compara con la hipótesis alternativa que afirma que no la tienen. Por lo tanto, el siguiente cociente sigue una distribución de F de Snedecor con K-1 y N-K grados de libertad, rechazándose la hipótesis nula si $F_{exp} > F_{tab}$.

$$F = \frac{\sum n_i (x_i - \bar{x})^2 / K - 1}{\sum (x_{ij} - \bar{x})^2 / N - K}$$

siendo n_i el número de observaciones de la muestra, x_i la media muestral, \bar{x} la media de todas las observaciones, x_{ij} la observación j de la muestra i, y N el número total de observaciones.

- Regresión lineal y correlación

Existe relación o regresión entre los valores de dos variables, si puede establecerse entre ambas una ecuación matemática que las relacione. La ecuación que mejor defina dicha relación será aquella en la que la suma de las desviaciones de todas las observaciones es nula, y el sumatorio de las distancias desde cada punto a la línea al cuadrado es mínimo.

En general, la expresión que rige una relación lineal sería la siguiente:

$$y = a + bx$$

siendo a y b dos constantes que vienen definidas por las siguientes expresiones:

$$b = \frac{\sum xy - \sum x \sum y / n}{\sum x^2 - (\sum x)^2 / n} \quad a = \frac{\sum y - b \sum x}{n}$$

Cuanto menor sea la varianza de la pendiente, mejor será la linealidad. Dicha varianza se calcula mediante la siguiente expresión:

$$S_b^2 = \frac{\sum y^2 - a \sum y - b \sum xy / n - 2}{\sum (x - \bar{x})^2}$$

Los límites de confianza de la pendiente se definen mediante la expresión: $b \pm tS_b$

Por otro lado se puede calcular t_{exp} , ($t_{\text{exp}} = |b| / S_b$) y establecer como hipótesis nula que $b = 0$. Un valor de $t_{\text{exp}} > t_{\text{tab}}$ es indicador de que existe regresión.

Por su parte, los límites de confianza de la ordenada en el origen, $a \pm tS_a$ nos indican si la recta pasa o no por el origen de coordenadas. S_a se calcula mediante la siguiente expresión:

$$S_a^2 = S_b^2 \frac{\sum x^2}{n}$$

La significación estadística de la ordenada en el origen viene dada por la ecuación:

$$t_{\text{exp}} = \frac{|a|}{S_a}$$

Si la hipótesis nula es $a = 0$ y $t_{\text{exp}} > t_{\text{tab}}$, a es distinta de 0 por lo que la recta no pasaría por el origen de coordenadas.

La correlación es un parámetro que indica la distancia de los puntos a la línea de regresión. De esta manera, el **coeficiente de correlación (r)** viene dado por la expresión:

$$r = \frac{\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 \sum (y - \bar{y})^2}}$$

Si $r = 0$, las variables son independientes entre sí, mientras que si es ± 1 las variables están relacionadas mediante una recta ascendente o descendente respectivamente.

III.7.2.) VALIDACION DE METODOS ANALITICOS

Una de las aplicaciones más exhaustivas del método estadístico se lleva a cabo en el apartado de validación de los métodos analíticos. El término **validación** fue propuesto por vez primera por la FDA en 1976. Según el punto 2.18 de las *Normas de Correcta Fabricación y Control de Calidad de Medicamentos* (Orden Ministerial de 19/04/85), se entiende por validación a la obtención de pruebas, convenientemente documentadas, demostrativas de que un método de fabricación o control es lo suficientemente fiable como para producir el resultado previsto dentro de intervalos definidos. Según Dalmau, R. y colaboradores (1989), existen dos tipos de validaciones: *prospectiva*, que se lleva a cabo en técnicas nuevas y *retrospectiva*, para técnicas utilizadas repetidamente y no validadas anteriormente. Fernández, A., (1997) añade además el término *revalidación*, que no es más que la repetición total o parcial de la validación original como consecuencia de cambios en las condiciones iniciales. La importancia de la validación radica en un aumento en la seguridad y eficacia del método analítico o de producción ensayado, además de reducir sus costes y mejorar su capacidad de ejecución y sus posibilidades de automatización.

La USP 24 (2000) establece que los requisitos necesarios que debe cumplir un método analítico son los siguientes: exactitud, precisión, especificidad, linealidad, rango de aplicabilidad y límite de detección y cuantificación. Diversos autores como Calpena, A.C. et al., 1990, Castro, M. et al., 1989, Hsing-Chu, H y Chu-Sheng, Ch., 1994, además de estos requisitos añaden dos criterios, **fiabilidad**, es decir, demostrar la capacidad del método analítico para mantener a lo largo del tiempo los criterios fundamentales de validación y **practicabilidad**, o lo que es lo mismo, que el método es realizable en la práctica en términos de tiempo de ejecución, coste, cualificación del personal, instrumentación, etc.

La descripción detallada de las variables estadísticas calculadas para llevar a cabo la validación de los métodos analíticos desarrollados en la presente memoria, se recoge en el apartado IV.2.

IV.

PARTE PRÁCTICA

IV.1.

CUADRO DE TRABAJO

I) DISEÑO DE FORMULACIONES				
VARIANTES DE FORMULACIÓN				
Excipiente principal		Técnica de elaboración	Presencia de disgregante	
Tipo	Nombre		-	+
Lactosa	Tablettose®	Compresión directa	C-1A	C-1B
		Granulación húmeda	H-1A	H-1B
Derivados de lactosa	Cellactose®	Compresión directa	C-2A	C-2B
		Granulación húmeda	H-2A	H-2B
	Ludipress®	Compresión directa	C-3A	C-3B
		Granulación húmeda	H-3A	H-3B
Sacarídicos	Pearlitol® 500 DC	Compresión directa	C-4A	C-4B
	Mannitol 60	Granulación húmeda	H-4A	H-4B

II) ESTUDIOS FARMACOTÉCNICOS		
- Validación de métodos analíticos para isoniazida: UV/Vis 266,0 nm		
MEZCLAS PULVERULENTAS O GRANULADOS		COMPRIMIDOS
Propiedades dinámicas Velocidad de deslizamiento Ángulo de reposo	Propiedades estáticas Densidades: d_{real} , $d_{ap.}$, $d_{ap. apelmazada}$ Índice de Hausner Índice de Carr o compresibilidad Distribución granulométrica, $d_{v/s}$, Se Humedad	Aspecto y dimensiones Uniformidad de masa Uniformidad de contenido Friabilidad Resistencia a la fractura Disgregación en HCl 0,1N Disolución (% cedido en 45')

III) ESTUDIOS DE INTERACCIÓN CON ANTIÁCIDOS		
Perfil de disolución de referencia en HCl 0,1N. pH= 1,1		
ANTIÁCIDO	½ Dosis	1Dosis
Magaldrato	pH= 3,10	pH= 4,33
Almagato	pH= 1,44	pH= 4,43

IV) ESTABILIDAD DE FORMULACIONES	
- Validación de métodos analíticos para isoniazida + hidrazonas: UV/Vis + derivatización: 610,0 nm	
CONDICIONES	- 25° C / 66% HR - 25° C / 75% HR - 25° C / 84% HR
ENSAYOS	Estabilidad Física - Aspecto - Velocidad de disolución Estabilidad Química - Formación de hidrazonas - % principio activo remanente

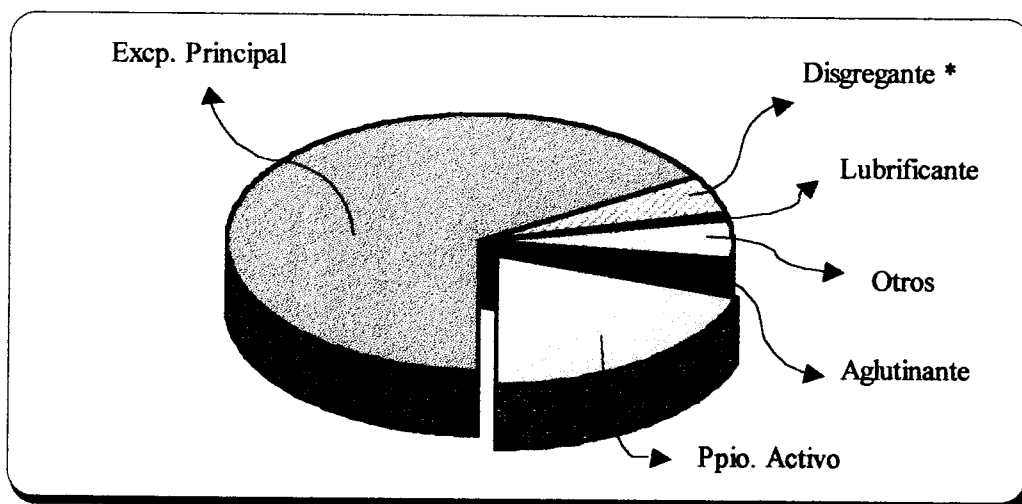
V) ESTUDIO COMPARATIVO CON FORMULACIONES COMERCIALES	
VI) ADAPTABILIDAD A ESCALA INDUSTRIAL. FÍSICA DE LA COMPRESIÓN	

IV.2.

DISEÑO DE FORMULACIONES

ESQUEMA BÁSICO DE LAS DIFERENTES FORMULACIONES

La composición básica de las formulaciones posteriormente elaboradas y estudiadas se ha diseñado según el siguiente esquema (Figura 19):









- Fig. 19 -

Las dieciséis formulaciones diseñadas obedecen a las siguientes variantes de formulación:

- **Excipiente principal incorporado:** lactosa (fórmulas 1), derivados de lactosa (fórmulas 2 y 3) y sacarídicos (fórmulas 4).
- **Técnica de elaboración:** compresión directa (fórmulas C) o granulación húmeda (fórmulas H).
- **Presencia (fórmulas B) o ausencia (fórmulas A) de un agente superdisgregante:** la incorporación de dicho excipiente se ha realizado en detrimento de la cantidad de diluyente.

Composición de las formulaciones posteriormente elaboradas (Tabla XIII):

FÓRMULAS 1	FÓRMULAS 2	FÓRMULAS 3	FÓRMULAS 4
 Isoniazida 20%	Isoniazida 20%	Isoniazida 20%	Isoniazida 20%
 Tablettose® 71%	Cellactose® 71%	Ludipress® 71%	Pearlitol 500 DC® 65,5% Mannitol 60® 65,5%
 Explotab® 5%	Explotab® 5%	Explotab® 5%	Explotab® 5%
 Kollidon® 30 3%	Kollidon® 30 3%	Kollidon® 30 3%	Kollidon® 30 3%
 Lubritab® 1%	Lubritab® 1%	Lubritab® 1%	Lubritab® 1,5%
 -----	-----	-----	Talco 5%

- Tabla XIII -

IV.3.

VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

IV.3.1.

CUANTIFICACIÓN DE ISONIAZIDA

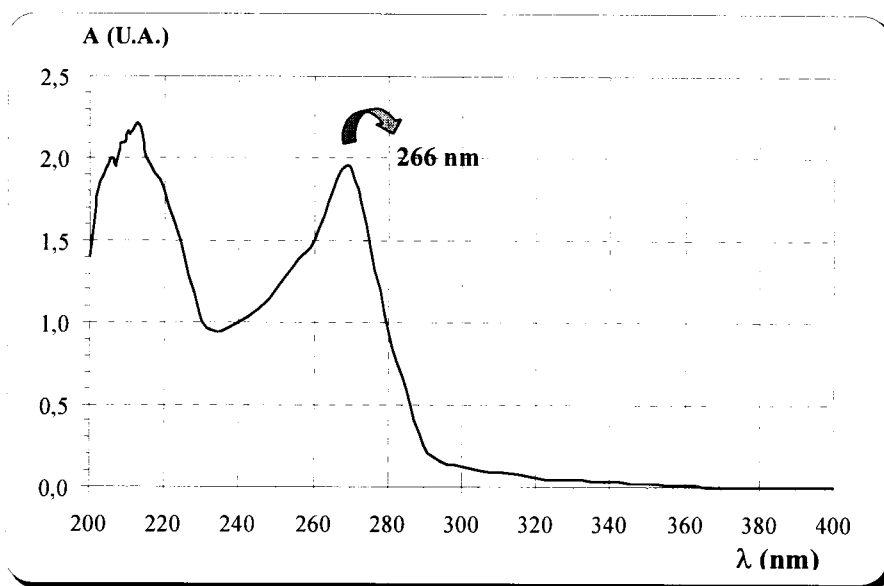
IV.3.1.1) INTRODUCCIÓN

Validar un método analítico es el proceso por el cual se establece, mediante las pruebas de laboratorio pertinentes, que las características de resolución de dicho método se ajustan a los requerimientos para los que ha sido desarrollado. Las características de resolución típicas que deben ser consideradas en la validación de un método analítico son las siguientes: exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad y rango de aplicabilidad (USP 24, 2000).

En el presente capítulo se muestran los resultados de la validación de un método analítico que ha sido diseñado para la determinación de isoniazida en comprimidos.

IV.3.1.2) DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

La espectrofotometría de absorción UV/Vis es una técnica fundamental en el análisis cuantitativo de sustancias, debido a que muchos compuestos son capaces de absorber la radiación electromagnética. Por otra parte, sustancias que carezcan de esta capacidad, son fácilmente transformadas mediante reacciones químicas adecuadas para que absorban a estas longitudes de onda; así por ejemplo, el hierro reacciona con la ortofenantrolina. Para evaluar la capacidad de absorción del lote de isoniazida que va a ser empleado en la presente memoria, se procedió a efectuar un barrido espectrofotométrico de una solución de principio activo en ácido clorhídrico 0,1N de concentración conocida (50 µg/ml) en un espectrofotómetro Beckman DU-7. Se ha seleccionado dicho disolvente, por ser el empleado en los estudios de disolución y disgregación posteriores. Tras ajustar los intervalos de dicho barrido el gráfico obtenido fue el siguiente:



- Fig. 20-

Se observa una longitud de onda de máxima absorción en la región ultravioleta del espectro a 266 nm. Este resultado concuerda con los obtenidos por diversos autores en estas condiciones (Moffat, AC. et al., 1986). La longitud de onda de máxima absorción, es aquella que proporciona mayor sensibilidad en el análisis cuantitativo de sustancias por lo que es la normalmente utilizada como longitud de onda de trabajo.

IV.3.1.3) PROPORCIONALIDAD

OBJETIVO

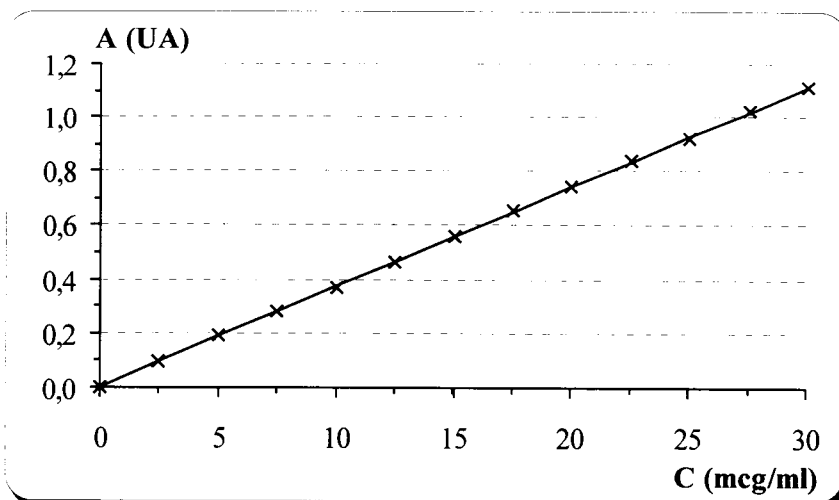
Demostrar que la concentración del analito es proporcional a la respuesta obtenida por el equipo analítico en las condiciones de análisis establecidas.

a) RECTA DE CALIBRACIÓN

Tras haber seleccionado la longitud de onda adecuada, se realiza una recta de calibrado a partir de una serie de patrones de concentración definida de la misma naturaleza que el analito. En la representación gráfica de las absorbancias obtenidas frente a las distintas concentraciones, se escoge aquella zona donde se cumpla la Ley de Lambert-Beer. El ensayo se realizó por triplicado y se obtuvo una absorbancia media para cada valor de concentración. Los datos resultantes quedan reflejados en la siguiente tabla de valores y en la representación gráfica de la recta de calibración.

C (µg/ml)	Absorbancias (UA)				Factor respuesta
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Media	
0,0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
2,5	0,094	0,098	0,099	0,097	0,039
5,0	0,188	0,188	0,194	0,190	0,038
7,5	0,279	0,287	0,279	0,282	0,038
10,0	0,369	0,374	0,372	0,372	0,037
12,5	0,444	0,465	0,478	0,462	0,037
15,0	0,555	0,551	0,568	0,558	0,037
17,5	0,647	0,647	0,661	0,652	0,037
20,0	0,746	0,730	0,747	0,741	0,037
22,5	0,836	0,830	0,845	0,837	0,037
25,0	0,920	0,911	0,927	0,919	0,037
27,5	1,020	1,016	1,027	1,021	0,037
30,0	1,117	1,099	1,120	1,112	0,037

-Tabla XIV-



- Fig. 21 -

Los resultados correspondientes al análisis de regresión de los pares de datos que constituyen la recta de calibrado son los siguientes:

Coefficiente de regresión (pendiente).....	0,036930403
Desv. estándar de la pendiente.....	0,000088046
Ordenada en el origen.....	0,003172161
Desv. estándar de la ordenada en el origen.....	0,001556453
Número de observaciones.....	13
Coefficiente de correlación (r).....	0,99996874
Coefficiente de determinación (r^2).....	0,99993748

CONCLUSIÓN

Existe una relación lineal, con una correlación positiva y una probabilidad superior al 99,9%, entre los valores de absorbancia (A) y la concentración (C) en el intervalo y las condiciones estudiadas. La ecuación que define dicha relación es la siguiente:

$$A = (0,036930403 C) + 0,003172161$$

b) TEST DE LINEALIDAD

↪ **Coefficiente de variación de los factores respuesta**

El factor respuesta (FR) es un parámetro que se determina para cada uno de los puntos de la recta de calibración dividiendo la absorbancia entre la concentración y que expresa de una manera aproximada la sensibilidad de calibrado para cada uno de los pares de datos. En toda calibración lineal, los valores de factor respuesta deben ser semejantes

entre sí y cercanos lo más posible al valor de la pendiente de la recta resultante. Por lo tanto, el coeficiente de variación de los factores respuesta puede ser utilizado como indicador de la linealidad, aceptándose como norma general, coeficientes inferiores al 5%. Resultados superiores a dicho valor demostrarían una linealidad inadecuada para nuestra recta de calibrado. La expresión matemática por la que se obtiene el coeficiente de variación de los factores respuesta es la siguiente:

$$CV_{FR} (\%) = \frac{S_{FR}}{FR} 100$$

Aplicando dicha ecuación a nuestros datos obtenemos un $CV_{FR} = 1,48\%$ lo cual demuestra una buena linealidad.

→ Varianza de la pendiente (b)

La desviación estándar relativa o coeficiente de variación de la pendiente se calcula a partir de una ecuación similar a la anterior en la que se relacionan la desviación estándar de la pendiente (S_b) con la pendiente (b). El resultado obtenido es de 0,238%, inferior al 5%, con lo que se confirma la correcta linealidad del método.

El intervalo de confianza de la pendiente viene dado por la siguiente expresión: $[b \pm t \cdot S_b]$, donde t es el valor tabulado de t de student ($n-2$, $\alpha=0,05$). El resultado obtenido es el siguiente:

$$[0,037123688 \leftrightarrow 0,036736312]$$

El intervalo de confianza resultante no incluye el cero, confirmándose una vez más la relación lineal existente entre la absorbancia y la concentración en los pares de datos evaluados.

→ Análisis de varianza de la pendiente (b)

La realización de dicho ANOVA tiene como objetivo establecer la probabilidad de que la pendiente sea igual a cero, en cuyo caso no habría regresión.

Hipótesis nula: $b=0$

$$t_{\text{exp}} = \frac{|b|}{S_b} = 419,659$$

Dado que el valor de t obtenido experimentalmente (t_{exp}) es mayor que el tabulado, se rechaza la hipótesis nula, confirmando estadísticamente que la pendiente es significativamente diferente a cero con una probabilidad superior al 99,9%.

c) TEST DE PROPORCIONALIDAD

Este estudio trata de poner de manifiesto el error sistemático del método analítico tanto por exceso como por defecto. En el caso ideal, la ordenada en el origen debería ser cero.

↪ Intervalo de confianza de la ordenada en el origen (a)

Para que exista una adecuada proporcionalidad entre concentración de analito y absorbancia, el cero debe estar incluido en el intervalo de confianza de la ordenada en el origen, que se calcula a partir de la expresión $[a \pm t \cdot S_a]$. El intervalo de confianza de la ordenada del origen obtenido ha sido el siguiente:

$$[0,00659791 \leftrightarrow -0,00025359]$$

Al incluir el cero se puede decir que existe una adecuada proporcionalidad del método y que por tanto, no existe sesgo.

↪ Análisis de varianza de la ordenada en el origen (a)

Se trata de verificar la probabilidad de que la ordenada en el origen sea igual a cero.

Hipótesis nula: $a=0$

$$t_{\text{exp}} = \frac{|a|}{S_a} = 2,038$$

Como t experimental es menor que t tabulada, para $n-2$ grados de libertad y un grado de significación de 0,001, se acepta la hipótesis nula. De esta manera se puede afirmar que la ordenada en el origen no presenta una diferencia estadísticamente significativa con el cero. Por tanto, existe proporcionalidad en el intervalo objeto de estudio.

IV.3.1.4) PRECISIÓN

OBJETIVO

La precisión expresa el grado de concordancia entre los valores de una serie repetida de ensayos analíticos efectuados sobre una muestra homogénea o, con otras palabras, se plantea determinar la distribución de los valores analíticos obtenidos alrededor de su media.

a) COEFICIENTE DE VARIACIÓN DE LA RESPUESTA DEL MÉTODO

Tras haber seleccionado una concentración media de la recta de calibrado, se realiza por triplicado su medida. Los resultados obtenidos son los siguientes:

C teórica (µg/ml)	A (UA)	C extrapolada (µg/ml)	% Recuperación
15,0	0,563	15,159	101,06
15,0	0,562	15,132	100,88
15,0	0,567	15,267	101,78

- Tabla XV -

El valor medio de las absorbancias de los tres ensayos es 0,564 y su desviación estándar 0,003. Según estos resultados, el coeficiente de variación de dichos valores sería de 0,469%. Estadísticamente, se admite para tres réplicas y un intervalo de aceptación del 95 al 115% un coeficiente de variación máximo de 3,3%, lo cual demuestra una gran precisión del método desarrollado.

Dentro del término precisión del método se pueden distinguir tres tipos de estudios: repetibilidad, reproducibilidad y robustez.

b) REPETIBILIDAD

Expresa la precisión del método cuando es realizado por el mismo analista y bajo idénticas condiciones experimentales (equipo, reactivos, tiempo, etc.). Para su determinación, se seleccionan tres concentraciones teóricas en el intervalo objeto de estudio y se preparan y analizan por sextuplicado. Los resultados obtenidos son los siguientes:

C (µg/ml)	A media(UA)	S _{n-1}	C.V. (%)
25,0	0,932	0,0095	1,015
15,0	0,564	0,0029	0,511
5,0	0,196	0,0048	2,444

- Tabla XVI -

En todas las concentraciones evaluadas se obtienen valores de coeficiente de variación muy inferiores al 5%, lo que es indicativo de la buena repetibilidad del método.

c) REPRODUCIBILIDAD

Es la medida de la de la precisión de los resultados de un método analítico efectuado sobre la misma muestra pero en condiciones diferentes (analistas, aparatos, días, etc.). En nuestro caso vamos a considerar como influyen dos variables, el aparato y el tiempo, en tres concentraciones seleccionadas dentro del intervalo objeto de estudio. Los resultados obtenidos aparecen resumidos en la siguiente tabla:

REPRODUCIBILIDAD EN FUNCIÓN DEL EQUIPO UTILIZADO							
C (µg/ml)	A (UA) Beckman DU-7		A (UA) Beckman DU-6		Media	Sn-1	C.V. (%)
5,0	0,1942	0,1921	0,188	0,199	0,1933	0,0045	2,37
15,0	0,5649	0,5633	0,563	0,562	0,5633	0,0012	0,21
25,0	0,9209	0,9458	0,919	0,944	0,9324	0,0144	1,55

REPRODUCIBILIDAD EN FUNCIÓN DEL DÍA							
C (µg/ml)	A (UA) Día 1		A (UA) Día 2		Media	Sn-1	C.V. (%)
5,0	0,196	0,199	0,194	0,200	0,1973	0,0027	1,40
15,0	0,563	0,562	0,560	0,566	0,5628	0,0025	0,44
25,0	0,919	0,944	0,936	0,934	0,9333	0,0104	1,12

- Tabla XVII -

Todos los coeficientes de variación obtenidos son inferiores al 5%, con lo cual, se confirma que el método presenta una adecuada reproducibilidad ínter día e ínter equipo.

d) ROBUSTEZ

Con este ensayo se pretende establecer la influencia de cambios en las condiciones operacionales del análisis sobre la fiabilidad de los resultados obtenidos. En nuestro caso, se ha estudiado la influencia del medio en el que se diluyen las muestras. Para ello, se preparó una solución madre de concentración definida de isoniazida en HCl 0,1N de la que se tomaron las alícuotas pertinentes para obtener tres concentraciones de analito definidas pero diluidas en agua o en HCl 0,1N, obteniéndose los siguientes resultados:

C (µg/ml)	A (UA) HCl 0,1N		A (UA) Agua		Media	Sn-1	C.V. (%)
5,0	0,196	0,199	0,206	0,207	0,202	0,0054	2,65
15,0	0,563	0,562	0,600	0,598	0,581	0,0211	3,63
25,0	0,919	0,944	0,975	0,986	0,956	0,0304	3,18

- Tabla XVIII -

Estadísticamente se puede afirmar que los medios en los que se han diluido las muestras no influyen en los resultados obtenidos.

IV.3.1.5) EXACTITUD

OBJETIVO

Demostrar la proximidad de los resultados individuales al valor real. Para ello se seleccionan tres concentraciones dentro del intervalo estudiado y se preparan tres réplicas de cada una, estudiando las concentraciones halladas en función de la teórica:

CT (µg/ml)	A (UA)	Cextrapoladas (µg/ml)	Media	Sn-1	S ²
5,0	0,194 0,188 0,188	5,2 5,0 5,0	5,1	0,0938	0,0088
15,0	0,563 0,562 0,567	15,2 15,1 15,3	15,2	0,0716	0,0051
25,0	0,927 0,919 0,936	25,0 24,8 25,3	25,0	0,2303	0,0530

- Tabla XIX -

Para determinar si el factor concentración influye significativamente en los resultados, se realiza un test G de Cochran empleando las siguientes ecuaciones:

$$G_{\text{exp}} = \frac{S_{\text{max}}^2}{S_1^2 + S_2^2 + S_3^2} = 0,7920$$

$$G_{\text{tab}}(p=0,05, K=3, n=3)=0,8709$$

Como G experimental (G_{exp}) es menor que el valor de G tabulado (G_{tab}) se confirma que las tres varianzas son equivalentes. Por tanto, la concentración analizada no influye en la variabilidad del método analítico.

Para determinar si la exactitud del método es aceptable se realiza una prueba de t de student. Para ello hay que expresar los resultados anteriormente expuestos como porcentaje de recuperación. Los resultados obtenidos son los siguientes:

CT (µg/ml)	% Recuperación
5,0	103,345 100,095 100,095
15,0	101,060 100,879 101,782
25,0	100,061 99,195 101,036

- Tabla XX -

El valor de porcentaje de recuperación medio es de 100,839% y su coeficiente de variación 1,198%. Despejando estos valores en la ecuación que define el valor de t experimental se obtienen los siguientes valores:

$$t_{\text{exp}} = \frac{|100 - \bar{R}| \sqrt{n}}{C.V.} = 2,101$$

$$t_{\text{tab}} (p=0,05, GL=8) = 2,306$$

Al ser el valor de t calculado (t_{exp}) inferior al tabulado (t_{tab}), se demuestra que no existe una diferencia significativa entre el valor medio de los porcentajes de recuperación y 100, con lo que se confirma la buena exactitud del método.

IV.3.1.6) LÍMITES DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN

OBJETIVO

Determinar el mínimo valor detectable y cuantificable que posee todos los parámetros calculados en los puntos anteriores. Para ello se calcula la media y desviación estándar de una serie de diez blancos de la muestra (HCl 0,1N). Los resultados obtenidos son los siguientes: absorbancia media (valor absoluto) 0,0462 y desviación estándar 0,0044

$$LD = \frac{3 \cdot |S|}{|b|} = 0,3568 (\mu g/ml)$$

$$LC = \frac{10 \cdot |S|}{|b|} = 1,1892 (\mu g/ml)$$

IV.3.1.7) SELECTIVIDAD Y ESPECIFICIDAD

OBJETIVO

Determinar la capacidad del método analítico para medir exacta y específicamente el principio activo libre sin interferencias de posibles sustancias que puedan estar presentes en la muestra. En nuestro caso, se valora dicha capacidad frente a los excipientes empleados en la elaboración de los comprimidos propuestos en el cuadro de trabajo. Para ello se prepararon soluciones de todos los diluyentes empleados en las formulaciones de comprimidos posteriormente elaboradas y se les añadió una cantidad exacta de isoniazida para obtener una concentración teórica de 15 ($\mu g/ml$). Los porcentajes de recuperación obtenidos para las distintas soluciones (S.) son los siguientes:

S. referencia	S. Tablettose®	S. Cellactose®	S. Ludipress®	S. Pearlitol®	S. Mannitol®
99,62	99,07	99,82	99,59	99,64	99,71

- Tabla XXI -

Tras comprobarse mediante barridos espectrofotométricos entre 200 y 400 nanómetros que los excipientes minoritarios presentes en las formulaciones no influyen en las lecturas de la isoniazida se confirma una adecuada selectividad y especificidad del método.

IV.3.1.8) COMENTARIO DE RESULTADOS

En virtud de los resultados obtenidos, podemos afirmar que nuestro método analítico es estadísticamente adecuado para el análisis de isoniazida en HCl 0,1N en presencia de los excipientes empleados en los comprimidos diseñados, obteniéndose señales repetitivas y reproducibles, así como concentraciones exactas y precisas, dentro del intervalo de concentraciones estudiado.

En función de los límites de detección y cuantificación obtenidos se concluye que el método posee una adecuada sensibilidad para el análisis de isoniazida en las condiciones de trabajo para las cuales ha sido desarrollado.

IV.3.2.

CUANTIFICACIÓN DE ISONIAZIDA NO LIGADA A LACTOSA

(VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO)

IV.3.2.1) INTRODUCCIÓN

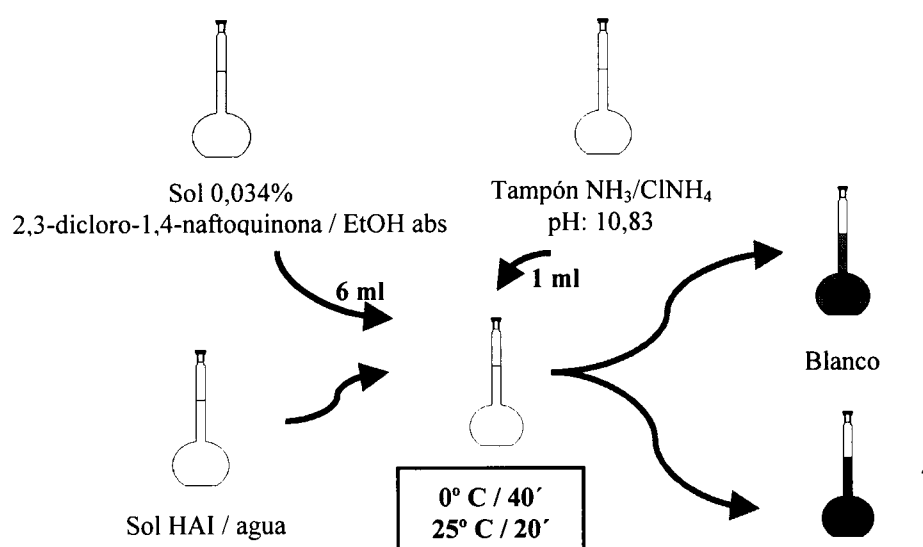
Como ya se ha mencionado, la isoniazida es capaz de reaccionar con excipientes, en teoría inertes como la lactosa, para formar compuestos de elevado peso molecular denominados **lactosil hidrazonas**. Son numerosos los autores que han desarrollado métodos analíticos para determinar isoniazida en diferentes medios y en presencia o ausencia de otros componentes (Altomare, C. et al., 1990; Bailey, LC. y Abdou, H., 1977; Benetton, SA. et al., 1998; Butterfield, AG. et al., 1980; Defilippi, A. et al., 1994; Defilippi, A. et al., 1995; El-Brashy, AM. y El-Ashry, SM., 1992; Hansen, EB. et al., 1995; Hutchings, A. et al., 1983; Issopoulos, PB, 1991; Issopoulos, PB. y Economou, PT. 1989; Karlaganis, G. et al., 1987; Kircherr, H., 1993; Khono, H. et al., 1991; Martinez Calatayud, J. et al., 1989; Patel, YP. et al., 1998; Plaizier, JA. et al., 1976; Seifart, HI. et al., 1995; Shah, PR y Raje, RR., 1977; Shah, Y. et al., 1992). De entre todos los métodos analíticos estudiados, tan solo son capaces de determinar isoniazida en presencia de su lactosil hidrazona algunos métodos cromatográficos. Estos métodos son complejos y muy sensibles por lo que están sujetos a numerosas variables, su validación requiere de numerosos ensayos, el tiempo de análisis de muestras es elevado y necesitan equipos y reactivos costosos. En la presente memoria se ha desarrollado un método espectrofotométrico capaz de cuantificar en muestras complejas procedentes de la disolución de comprimidos, dichos compuestos de manera rápida, sencilla y económica. Debido a que ambas sustancias poseen una capacidad de absorción de la radiación ultravioleta similar, con lo que sería imposible discernir qué parte de la lectura obtenida pertenece a cada una, ha sido necesario derivatizar una de ellas para formar un compuesto capaz de poder ser determinado a una longitud de onda en la que el otro componente no interfiera.

IV.3.2.2) DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

El método propuesto se basa en la especificidad de la reacción entre el nitrógeno en posición β de hidrazidas no sustituidas, como el presente en la isoniazida no ligada a lactosa, y la diclona (2,3-dicloro-1,4-naftoquinona) (Plaizier, JA. et al., 1976; Devani, MB. et al., 1978; Abou.Ouf, AA. et al., 1973). Esta reacción transcurre en medio básico, existiendo un pH óptimo para cada compuesto ensayado. Se ha seleccionado la diclona en detrimento de otras naftoquinonas, por su mayor estabilidad en las condiciones de ensayo. Como consecuencia de dicha reacción, se genera un color azul cuya intensidad es directamente proporcional a la concentración de hidrazida de acuerdo a la ley de Beer.

Dicho compuesto, según las pruebas realizadas, podría determinarse en la región visible del espectro sin interferencia de la 1-isonicotinoil-2-lactosilhidrazona, que no presenta absorción a partir de 400 nm.

Para determinar las condiciones analíticas que proporcionen la máxima estabilidad al compuesto coloreado obtenido, así como para establecer su naturaleza, se llevó a cabo un estudio preliminar de las diferentes variables de la reacción como son el reactivo cromógeno empleado, el medio de disolución (naturaleza, pH, etc), temperatura a la que transcurre la reacción, presencia de luz, etc. Según los resultados obtenidos el esquema de trabajo seleccionado es el siguiente:

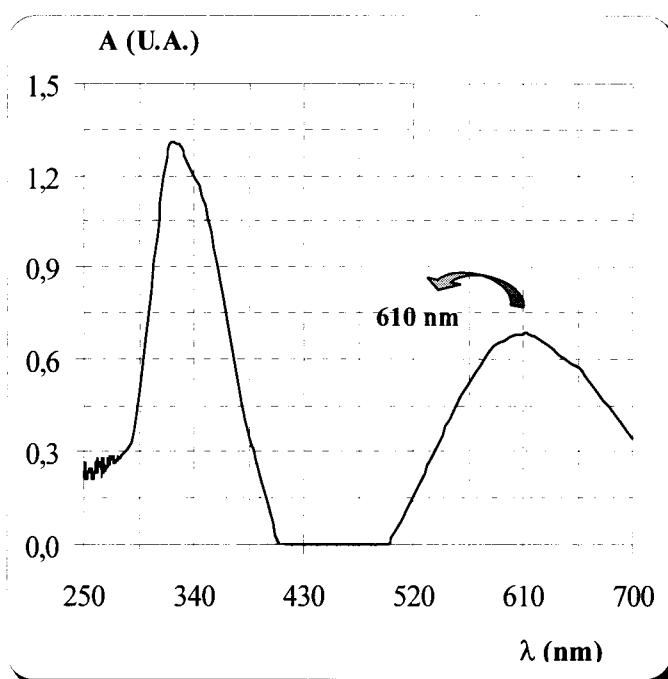


- Fig. 22 -

Una vez seleccionadas las condiciones de trabajo, se llevó a cabo un estudio para determinar la naturaleza de los productos formados en la reacción. Para ello, el compuesto coloreado fue aislado mediante extracción. Tras probar con diversos medios se seleccionó como solvente el alcohol n-amílico. El extracto obtenido fue sometido a un proceso de liofilización para su posterior análisis elemental. Las consecuencias de este estudio fueron las siguientes:

- Blanco: 2,3 diamino 1,4 naftoquinona
- Compuesto coloreado: 2 isonicotinoil 3 amino 1,4 naftoquinona
- Reacción química: formación de un par redox entre la isoniazida (reductor fuerte) y la 2,3 dicloro 1,4 naftoquinona (oxidante) con desprendimiento de calor.
- Fundamental el control del pH y de la temperatura.

Para determinar la longitud de onda de máxima absorción del compuesto coloreado obtenido por la reacción entre isoniazida y la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona, se preparó una solución madre de isoniazida en HCl 0,1N de 600 µg/ml, a partir de la cual, se tomaron 1,5 ml y se llevaron a un matraz de 25 ml en la que se añadieron 6 ml de una solución al 0,034% (P/V) de 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona en etanol absoluto y 1 ml de solución reguladora de pH amoníaco/cloruro amónico (pH= 10,83), enrasando hasta el volumen con agua Milli-Q. Tras permanecer a 0 °C durante 40 minutos, se dejó atemperar hasta 25 °C durante 20 minutos y se efectuó un barrido espectrofotométrico de longitudes de onda entre 350 y 700 nm en un equipo Beckman DU-7 utilizando como blanco una solución sin isoniazida pero con el resto de componentes en las mismas concentraciones. El espectro obtenido para la 2 isonicotinoil 3 amino 1,4 naftoquinona presenta el aspecto siguiente:



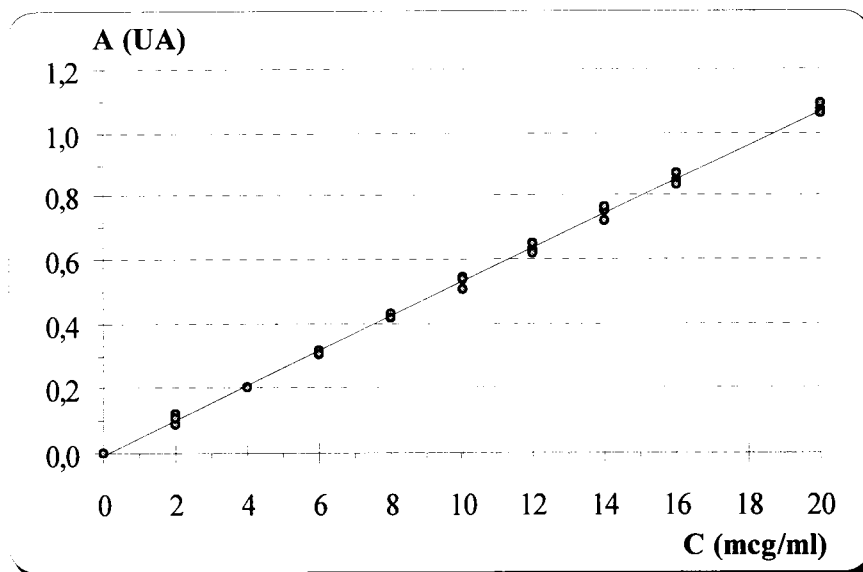
- Fig. 23 -

A la vista de los resultados obtenidos, se seleccionó el valor de 610 nm como longitud de onda de máxima absorción ya que a longitudes de onda inferiores puede haber interferencias con la posible isoniazida ligada presente en el medio.

IV.3.2.3) PROPORCIONALIDAD

a) RECTA DE CALIBRACIÓN

Se prepararon por triplicado una serie de diluciones de principio activo, para obtener unas absorbancias comprendidas en el intervalo 0,05–1,10 y se calcularon los correspondientes factores respuesta. En la figura 24 se muestra la recta de calibrado resultante:



- Fig. 24 -

Los resultados correspondientes al análisis de regresión de los datos que constituyen la recta de calibrado son los siguientes:

Coefficiente de regresión (pendiente).....	0,053776263
Desv. estándar de la pendiente.....	0,000402146
Ordenada en el origen.....	-0,007911616
Desv. estándar de la ordenada en el origen.....	0,004434565
Número de observaciones.....	30
Coefficiente de correlación (r).....	0,999218002
Coefficiente de determinación (r ²).....	0,998436616

CONCLUSIÓN

Existe una relación lineal, con una correlación positiva y una probabilidad superior al 99,9%, entre los valores de absorbancia (A) y la concentración (C) en el intervalo y las condiciones estudiadas. La ecuación que define dicha relación es la siguiente:

$$A = (0,053776263 C) - 0,007911616$$

b) TEST DE LINEALIDAD

↪ Coeficiente de variación de los factores respuesta

Aplicando la ecuación descrita en el capítulo IV.3.1 apartado 3.b a nuestros datos obtenemos un $CV_{FR} = 3,67\%$ lo cual demuestra una buena linealidad.

↪ Varianza de la pendiente (b)

El coeficiente de variación de la pendiente obtenido es de 0,748%, muy inferior al 5%, con lo que se confirma la correcta linealidad del método.

El intervalo de confianza de la pendiente viene dado por la siguiente expresión: $[b \pm t \cdot S_b]$, donde t es el valor tabulado de t de student (n-2, $\alpha=0,01$). El resultado obtenido es el siguiente:

$$[0,05489 \leftrightarrow 0,05267]$$

El intervalo de confianza resultante no incluye el cero, con lo cual se verifica la relación lineal existente entre la absorbancia y la concentración en los pares de datos evaluados.

↪ Análisis de varianza de la pendiente (b)

Hipótesis nula: $b=0$

$$t_{\text{exp}} = \frac{|b|}{S_b} = 133,723$$

Al ser el valor de t obtenido experimentalmente (t_{exp}) mayor que el tabulado, se rechaza la hipótesis nula, confirmando estadísticamente que la pendiente es significativamente diferente a cero con una probabilidad superior al 99,9%.

c) TEST DE PROPORCIONALIDAD

↪ Intervalo de confianza de la ordenada en el origen (a)

El intervalo de confianza de la ordenada en el origen viene dado por la siguiente expresión: $[a \pm t \cdot S_a]$, donde t es el valor tabulado de t de student (n-2, $\alpha=0,01$). El resultado obtenido es el siguiente:

$$[0,00434 \leftrightarrow - 0,02017]$$

Al incluir el cero se puede decir que existe una adecuada proporcionalidad del método y que por tanto, no existe sesgo.

➤ **Análisis de varianza de la ordenada en el origen (a)**

Se trata de verificar la probabilidad de que la ordenada en el origen sea igual a cero.

Hipótesis nula: $a=0$

$$t_{\text{exp}} = \frac{|a|}{S_a} = 1,784$$

Como t experimental es menor que t tabulada, para $n-2$ grados de libertad y un grado de significación de 0,001, se acepta la hipótesis nula. De esta manera se puede afirmar que la ordenada en el origen no presenta una diferencia estadísticamente significativa con el cero. Por tanto, existe proporcionalidad en el intervalo objeto de estudio.

IV.3.2.4) PRECISIÓN

a) COEFICIENTE DE VARIACIÓN DE LA RESPUESTA DEL MÉTODO

C teórica (µg/ml)	A (UA)	C extrapolada (µg/ml)	% Recuperación
8,0	0,4249	8,048	100,60
8,0	0,4323	8,186	102,32
8,0	0,4160	7,883	98,54

A media: 0,4244

S_(n-1): 0,00816

- Tabla XXII -

El coeficiente de variación de la respuesta del método según dichos valores sería de 1,923%. Estadísticamente, se admite para tres réplicas y un intervalo de aceptación del 95 al 115% un coeficiente de variación máximo de 3,3%, lo cual demuestra una gran precisión del método desarrollado.

b) REPETIBILIDAD

C (µg/ml)	A media(UA)	S_{n-1}	C.V. (%)
4,0	0,2010	0,0006	0,32
8,0	0,4260	0,0057	1,33
16,0	0,8496	0,0128	1,51

- Tabla XXIII -

Se confirma la buena repetibilidad del método, al obtener en todos las concentraciones evaluadas valores de coeficiente de variación muy inferiores al 5%.

b) REPRODUCIBILIDAD

REPRODUCIBILIDAD EN FUNCIÓN DEL EQUIPO UTILIZADO							
C (µg/ml)	A (UA) Beckman DU-7		A (UA) Beckman DU-6		Media	Sn-1	C.V. (%)
4,0	0,2000	0,2019	0,201	0,203	0,2015	0,0013	0,63
8,0	0,4249	0,4323	0,433	0,424	0,4286	0,0048	1,11
16,0	0,8450	0,8729	0,888	0,900	0,8765	0,0237	2,71

REPRODUCIBILIDAD EN FUNCIÓN DEL DÍA							
C (µg/ml)	A (UA) Día 1		A (UA) Día 2		Media	Sn-1	C.V. (%)
4,0	0,2000	0,2019	0,0091	0,0112	0,1056	0,1102	104,37
8,0	0,4249	0,4323	0,1327	0,1591	0,2873	0,1636	56,95
16,0	0,8450	0,8729	0,2200	0,1998	0,5344	0,3750	70,17

- Tabla XXIV -

Se observa una correcta reproducibilidad cuando se consideran los resultados obtenidos entre los dos espectrofotómetros evaluados. Por otra parte, la reproducibilidad inter día es inaceptable ya que el cromóforo obtenido, se degrada con el tiempo.

c) ROBUSTEZ

Se ha estudiado la influencia del pH del medio. Para ello, a partir de una solución madre de concentración definida de isoniazida en HCl 0,1N se tomaron las alícuotas pertinentes para obtener tres concentraciones de analito definidas, sobre las que se añadió la solución cromógena y la solución amortiguadora de pH. En una batería de muestras se añadió solución amortiguadora $\text{NH}_3/\text{ClNH}_4$ (pH 10,83) y en la otra, solución amortiguadora $\text{PO}_4\text{H}_3/\text{PO}_4\text{HNa}_2$ (pH 6,10). El método transcurrió según se ha descrito previamente, obteniéndose los siguientes resultados:

C (µg/ml)	A (UA) pH 10,83		A (UA) pH 6,10		Media	Sn-1	C.V. (%)
4,0	0,2000	0,2019	0,1350	0,1423	0,1698	0,0361	21,26
8,0	0,4249	0,4323	0,2133	0,2691	0,3349	0,1106	33,03
16,0	0,8450	0,8729	0,3303	0,3802	0,6071	0,2917	48,06

- Tabla XXV -

Estadísticamente se puede afirmar que el pH en el que transcurre la reacción entre el principio activo y la quinona es fundamental. El pH 10,83 es el pH de mayor estabilidad del compuesto de color formado, de todos los ensayados.

IV.3.2.5) EXACTITUD

Se prepararon tres soluciones de concentración definida por triplicado y se determinaron sus absorbancias. Los resultados obtenidos son los siguientes:

Cr (µg/ml)	A (UA)			Cextrapoladas (µg/ml)			Media	Sn-1	S ²
4,0	0,2000	0,2019	0,2011	3,9	3,9	3,9	3,9	0,0177	0,0003
8,0	0,4249	0,4323	0,4160	8,0	8,2	7,9	8,0	0,1518	0,0230
16,0	0,8450	0,8729	0,8346	15,9	16,4	15,7	16,0	0,3683	0,1356

- Tabla XXVI -

Aplicando un test G de Cochran para determinar si el factor concentración influye significativamente en los resultados, los resultados obtenidos son los siguientes:

$$G_{\text{exp}} = \frac{S_{\text{max}}^2}{S_1^2 + S_2^2 + S_3^2} = 0,8531 \quad G_{\text{tab}}(p=0,05, K=3, n=3)=0,8709$$

Como G experimental (G_{exp}) es menor que el valor de G tabulado (G_{tab}) se confirma que las tres varianzas son equivalentes. Por tanto, la concentración analizada no influye en la variabilidad del método analítico.

Para determinar si la exactitud del método es aceptable se realiza una prueba de t de student. Para ello hay que expresar los resultados anteriormente expuestos como porcentaje de recuperación. Los resultados obtenidos son los siguientes:

CT (µg/ml)	% Recuperación		
4,0	96,656	97,539	97,167
8,0	100,605	102,325	98,536
16,0	99,127	102,370	97,919
% Recuperación medio		99,138 ± 2,156	

- Tabla XXVII -

El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación es igual a 2,175%. Los resultados obtenidos al aplicar la prueba de t de student son los siguientes:

$$t_{\text{exp}} = \frac{|100 - \bar{R}| \sqrt{n}}{C.V.} = 1,189 \quad t_{\text{tab}}(p=0,05, GL=8)= 2,306$$

Al ser el valor de t calculado (t_{exp}) inferior al tabulado (t_{tab}), se demuestra que no existe una diferencia significativa entre el valor medio de los porcentajes de recuperación y 100, con lo que se confirma la buena exactitud del método.

IV.3.2.6) LÍMITES DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN

Se calcula la media y desviación estándar de una serie de diez blancos de la muestra. Los resultados obtenidos son los siguientes: absorbancia media (valor absoluto) 0,0410 y desviación estándar 0,0017

$$LD = \frac{3 \cdot |S|}{|b|} = 0,0963 (\mu g/ml)$$

$$LC = \frac{10 \cdot |S|}{|b|} = 0,3210 (\mu g/ml)$$

IV.3.2.7) SELECTIVIDAD Y ESPECIFICIDAD

Al igual que en el capítulo IV.3.1., se valoran ambos parámetros en función de los excipientes empleados en la elaboración de los comprimidos propuestos en el cuadro de trabajo. Para ello se prepararon soluciones de todos los diluyentes empleados en las formulaciones de comprimidos posteriormente elaboradas y se les añadió una cantidad exacta de isoniazida para obtener una concentración teórica de 12 ($\mu g/ml$). Los porcentajes de recuperación obtenidos para las distintas soluciones (S.) son los siguientes:

S. referencia	S. Tablettose®	S. Cellactose®	S. Ludipress®	S. Pearlitol®	S. Mannitol®
99,10	99,77	99,20	99,31	100,01	99,09

- Tabla XXVIII -

Tras comprobarse mediante barridos espectrofotométricos entre 400 y 700 nanómetros que los excipientes minoritarios presentes en las formulaciones no influyen en las lecturas de la isoniazida se confirma una adecuada selectividad y especificidad del método.

IV.3.2.8) CONCLUSIÓN PARCIAL

El método analítico descrito es adecuado para el análisis de isoniazida libre en presencia de lactosa, obteniéndose señales repetitivas y reproducibles, así como concentraciones exactas y precisas dentro del intervalo de concentraciones estudiado.

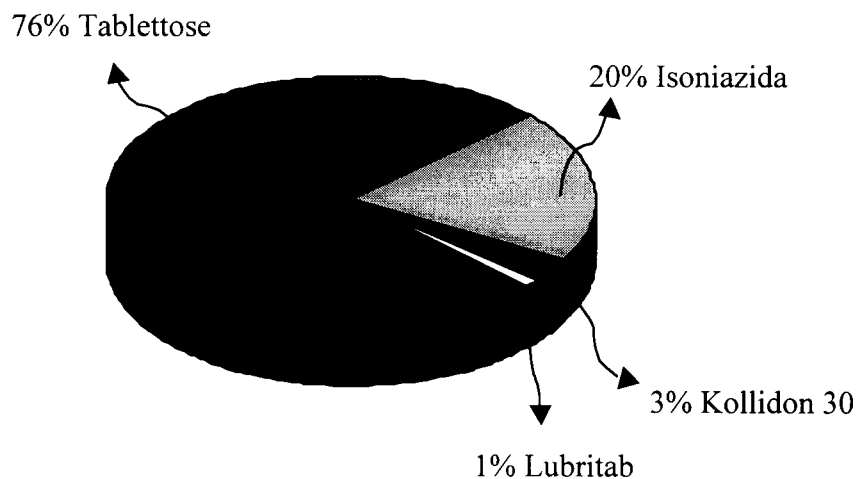
En función de los límites de detección y cuantificación obtenidos se concluye que el método posee una adecuada sensibilidad para el análisis de isoniazida en las condiciones de trabajo para las cuales ha sido desarrollado.

IV.4.

ESTUDIOS FARMACOTÉCNICOS

IV.4.1. FÓRMULA C-1A

IV.4.1.1) COMPOSICIÓN



- Fig. 25 -

Rendimiento del proceso de obtención de la mezcla pulverulenta: 100,08%.

IV.4.1.2) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE LA MEZCLA PULVERULENTA

• PROPIEDADES DINÁMICAS

En la siguiente tabla se recoge el tiempo (t) que tarda en caer libremente la cantidad de mezcla pulverulenta especificada en la descripción teórica del ensayo, así como las dimensiones, altura (h) y diámetros (d), de los conos formados. Por otra parte, se incluyen los parámetros calculados a partir de dichos resultados, velocidad de deslizamiento (v_{des}) y ángulo de reposo (α):

t (s)	h (cm)	d ₁ (cm)	d ₂ (cm)
2,34	2,5	8,3	8,4
2,17	2,4	8,5	8,5
1,98	2,6	8,4	8,4
1,97	2,5	8,5	8,2
1,78	2,5	8,8	8,3
1,98	2,5	8,6	8,3
$v_{des} = 14,84 \pm 1,59 \text{ g/s}$			
$\alpha = 30,7 \pm 0,9^\circ$			

- Tabla XXIX -

- **PROPIEDADES ESTÁTICAS**

Densidades

$d_{\text{real}}: 1,529 \pm 0,033 \text{ g/ml}$

$d_{\text{ap}}: 0,547 \text{ g/ml}$

$d_{\text{ap. apelmazada}}: 0,714 \text{ g/ml}$

Indice de Hausner: 1,306

Indice de Carr: 23,44 %

Humedad: $3,05 \pm 0,92 \%$

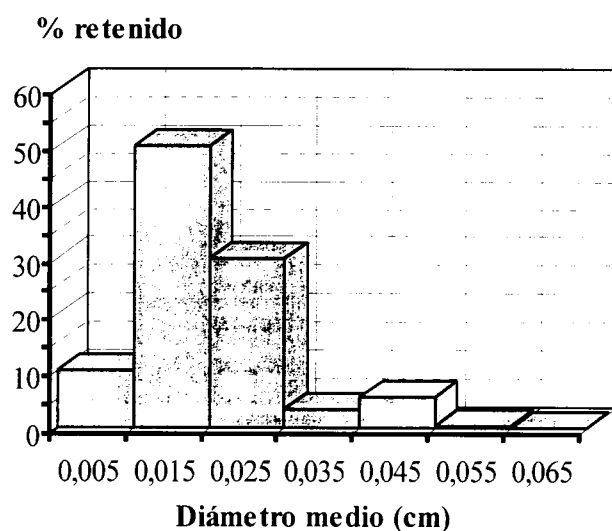
- Tabla XXX -

Distribución granulométrica:

Diámetro (mm)	D medio (cm)	% ret.	N	Nd	Nd ²	Nd ³
0,710	0,590	0,065	0,20	909,7	59,1	3,8
0,590	0,500	0,055	0,59	4552,6	248,1	13,5
0,500	0,400	0,045	5,45	74705,5	3361,7	151,3
0,400	0,300	0,035	3,37	98179,2	3436,3	120,3
0,300	0,200	0,025	30,03	2400651,9	60016,3	1500,4
0,200	0,100	0,015	50,25	18597569,1	278963,5	4184,5
0,100	0,000	0,005	10,11	101026436,6	505132,2	2525,7
Sumat.=			122203004,7	851217,3	8499,4	124,9

- Tabla XXXI -

Representación gráfica de los resultados:



- Fig. 26 -

$d_{v/s} = 0,01470 \text{ cm}$	$S_e = 267,018 \text{ cm}^2/\text{g}$
--------------------------------	---------------------------------------

IV.4.1.3) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE COMPRIMIDOS

a) Aspecto y dimensiones

- ✓ *Uniformidad de color*: Los comprimidos evaluados presentan gran homogeneidad.
- ✓ *Textura y biselado*: Correctos, sin imperfecciones
- ✓ *Brillo*: Más destacado en el bisel y canto de los comprimidos.

Altura (mm)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Diámetro (mm)
3,04	12,04	3,12	12,04
3,05	12,05	3,06	12,06
3,09	12,06	3,03	12,05
3,05	12,05	3,14	12,04
3,62	12,13	3,11	12,04
Altura media (\pm intervalo de confianza 95%)= 3,13 \pm 0,13 mm			
Diámetro medio (\pm intervalo de confianza 95%)= 12,06 \pm 0,02 mm			

- Tabla XXXII -

b) Uniformidad de masa

Peso (mg)	Desv (%)	Peso (mg)	Desv (%)
452,1	0,27	448,9	-0,44
447,7	-1,38	440,7	-2,26
451,1	0,04	453,7	-0,62
437,0	-3,08	463,3	-2,75
463,5	2,79	450,5	-0,09
455,6	1,04	446,1	-1,06
451,8	0,20	450,4	-0,11
442,4	-1,89	448,8	-0,47
459,6	1,93	456,2	1,18
459,7	1,95	442,2	-1,93

- Tabla XXXIII Pesos y desviaciones respecto del peso medio -

Peso medio (\pm intervalo de confianza 95%)	450,9 \pm 3,6 mg
Unidades fuera del intervalo \pm 5% [473,5 \leftrightarrow 428,4]	0
Unidades fuera del intervalo \pm 10% [496,0 \leftrightarrow 405,8]	0

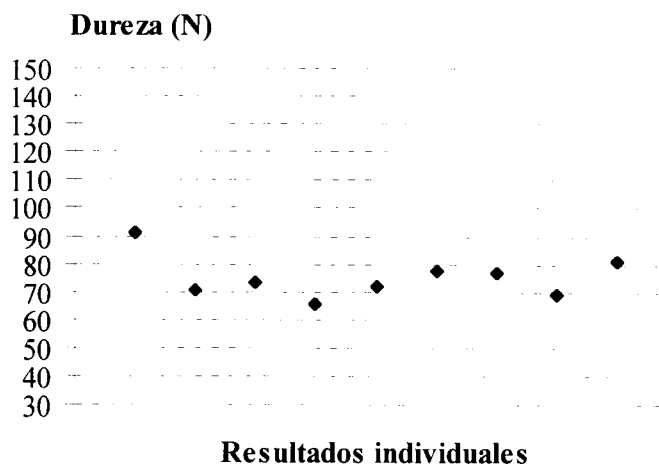
c) Porcentaje de dosificación

Dosis media (siendo 20 % el valor teórico): 19,81 \pm 0,99 % (todos los comprimidos evaluados se encuentran dentro de los márgenes aconsejados por la RFE 1ªEd)

d) Friabilidad

Porcentaje de masa perdida por rozamiento: 0,22 % (< al 1% luego cumple con las especificaciones de la RFE 1ª Ed).

e) Dureza o resistencia a la fractura



- Fig. 27 -

$$D = 74,8 \pm 5,6 \text{ N } (D_{\text{máx}} = 91,3 \text{ N } D_{\text{mín}} = 65,4 \text{ N})$$

f) Tiempo de disgregación en HCl 0,1N

$$t_d = 6,20 \pm 0,54 \text{ min}$$

g) Velocidad de disolución

INH cedida a los 45 min. (%)					
100,4	103,1	101,5	99,8	101,0	99,5

- Tabla XXXIV -

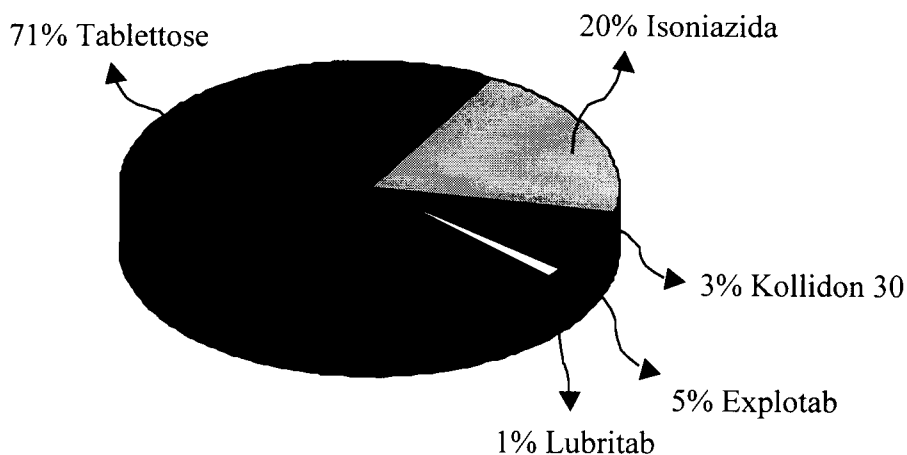
$$\% \text{ medio } (\pm \text{ intervalo de confianza } 95\%) = 100,88 \pm 1,51$$

IV.4.1.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

El 80% de la población de la mezcla pulverulenta ensayada presenta un diámetro medio comprendido entre 0,015 y 0,025 cm. Cabe destacar una humedad reducida, con cierta resistencia a la compactación aunque no es un valor crítico. Propiedades dinámicas correctas y dimensiones de los comprimidos que denotan la poca deformación elástica de la mezcla pulverulenta. La escasa variabilidad del resto de resultados demuestra la gran homogeneidad del lote cumpliendo con toda la normativa establecida.

IV.4.2. FÓRMULA C-1B

IV.4.2.1) COMPOSICIÓN



- Fig. 28 -

Rendimiento del proceso de obtención de la mezcla pulverulenta: 99,82%.

IV.4.2.2) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE LA MEZCLA PULVERULENTE

• PROPIEDADES DINÁMICAS

En la siguiente tabla se recoge el tiempo (t) que tarda en caer libremente la cantidad de mezcla pulverulenta especificada en la descripción teórica del ensayo, así como las dimensiones, altura (h) y diámetros (d), de los conos formados. Por otra parte, se incluyen los parámetros calculados a partir de dichos resultados, velocidad de deslizamiento (v_{des}) y ángulo de reposo (α):

t (s)	h (cm)	d ₁ (cm)	d ₂ (cm)
2,24	2,5	8,3	8,2
1,98	2,5	8,2	8,5
1,82	2,5	8,3	8,3
1,97	2,5	8,2	8,3
1,96	2,5	8,3	8,3
1,97	2,5	8,2	8,3
$v_{des} = 15,13 \pm 1,14 \text{ g/s}$			
$\alpha = 31,1 \pm 0,1^\circ$			

- Tabla XXXV -

• **PROPIEDADES ESTÁTICAS**

Densidades

$d_{\text{real}}: 1,406 \pm 0,084 \text{ g/ml}$

$d_{\text{ap}}: 0,565 \text{ g/ml}$

$d_{\text{ap. apelmazada}}: 0,729 \text{ g/ml}$

Indice de Hausner: 1,292

Indice de Carr: 22,58 %

Humedad: $2,97 \pm 0,98 \%$

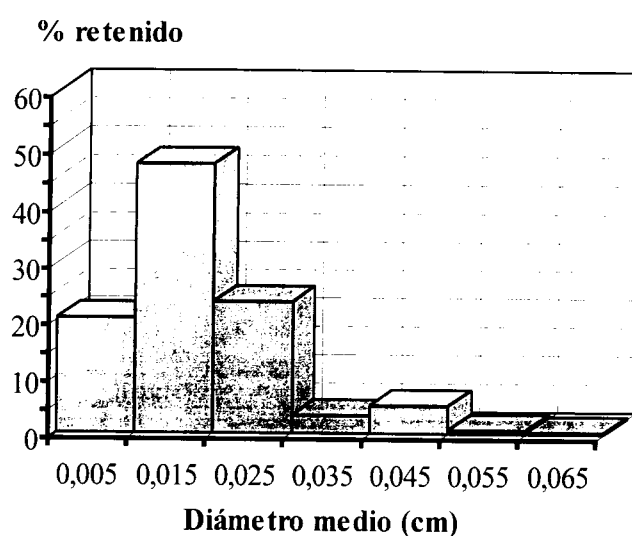
- Tabla XXXVI -

Distribución granulométrica:

Diámetro (mm)	D medio (cm)	% ret.	N	Nd	Nd ²	Nd ³
0,710	0,590	0,065	0,10	494,6	32,2	2,1
0,590	0,500	0,055	0,70	5873,9	320,1	17,4
0,500	0,400	0,045	4,99	74383,9	3347,3	150,6
0,400	0,300	0,035	2,99	94729,0	3315,5	116,0
0,300	0,200	0,025	23,26	2022114,5	50552,9	1263,8
0,200	0,100	0,015	47,70	19198206,5	287973,1	4319,6
0,100	0,000	0,005	20,26	220163583,3	1100817,9	5504,1
Sumat.=			241559385,7	1446358,9	11373,7	135,8

- Tabla XXXVII -

Representación gráfica de los resultados:



- Fig. 29 -

$d_{v/s} = 0,01194 \text{ cm}$	$S_e = 357,431 \text{ cm}^2/\text{g}$
--------------------------------	---------------------------------------

IV.4.2.3) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE COMPRIMIDOS

a) Aspecto y dimensiones

- ✓ *Uniformidad de color*: Correcta, presentan gran homogeneidad.
- ✓ *Textura y biselado*: Correctos, sin imperfecciones
- ✓ *Brillo*: Más destacado en el bisel y canto de los comprimidos.

Altura (mm)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Diámetro (mm)
3,17	12,05	3,08	12,05
3,19	12,06	3,10	12,09
3,18	12,06	3,79	12,40
3,12	12,05	3,62	12,31
3,19	12,06	3,17	12,12
Altura media (\pm intervalo de confianza 95%)= $3,26 \pm 0,18$ mm			
Diámetro medio (\pm intervalo de confianza 95%)= $12,13 \pm 0,09$ mm			

- Tabla XXXVIII -

b) Uniformidad de masa

Peso (mg)	Desv (%)	Peso (mg)	Desv (%)
459,1	0,91	459,0	0,89
456,5	0,34	442,1	-2,83
459,9	1,09	451,8	-0,69
441,6	-2,94	450,7	-0,94
458,8	0,85	461,0	1,33
443,5	-2,52	457,8	0,63
450,4	-1,00	465,3	2,27
446,6	-1,84	462,9	1,75
466,4	2,52	457,1	0,47
452,8	-0,47	455,8	0,19

- Tabla XXXIX Pesos y desviaciones respecto del peso medio-

Peso medio (\pm intervalo de confianza 95%)	455,0 \pm 3,5 mg
Unidades fuera del intervalo \pm 5% [477,7 \leftrightarrow 432,2]	0
Unidades fuera del intervalo \pm 10% [500,5 \leftrightarrow 409,5]	0

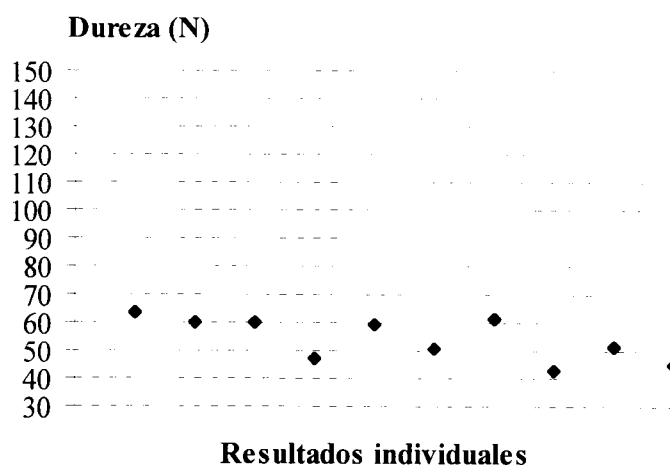
c) Porcentaje de dosificación

Dosis media (siendo 20 % el valor teórico): $21,11 \pm 0,70$ % (todos los comprimidos evaluados se encuentran dentro de los márgenes aconsejados por la RFE 1ªEd)

d) Friabilidad

Porcentaje de masa perdida por rozamiento: 0,17 % (< al 1% luego cumple con las especificaciones de la RFE 1ª Ed).

e) Dureza o resistencia a la fractura



- Fig. 30 -

$$D = 54,1 \pm 5,8 \text{ N } (D_{\text{máx}} = 63,7 \text{ N } D_{\text{mín}} = 42,6 \text{ N})$$

f) Tiempo de disgregación en HCl 0,1N

$$t_d = 0,71 \pm 0,14 \text{ min}$$

g) Velocidad de disolución

INH cedida a los 45 min. (%)					
100,2	101,2	103,8	104,6	104,9	103,3

- Tabla XL -

$$\% \text{ medio } (\pm \text{ intervalo de confianza } 95\%) = 103,42 \pm 1,58$$

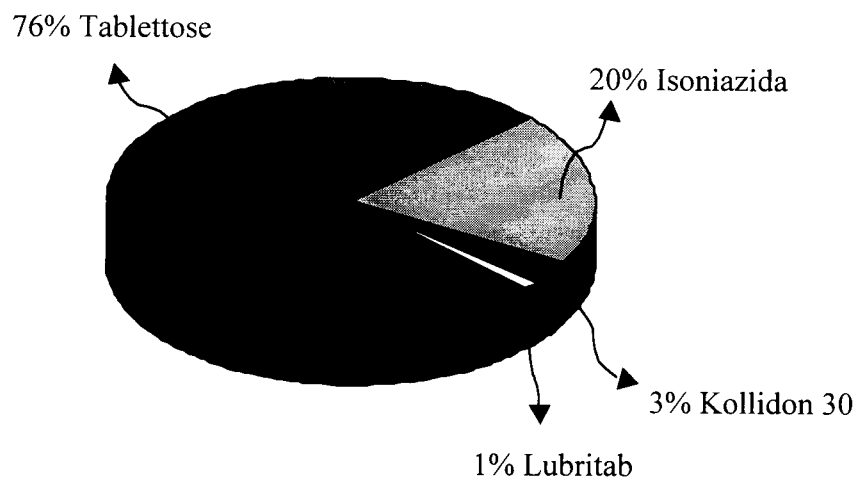
IV.4.2.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

La mezcla pulverulenta obtenida presenta una elevada superficie específica, baja densidad y poca humedad, lo que se traduce en una buena compresibilidad. Sus propiedades reológicas son correctas.

Por su parte, los comprimidos poseen una gran uniformidad en todos los aspectos evaluados. A pesar de su moderada dureza media, presentan una muy buena friabilidad y una disgregación muy rápida. Debido posiblemente a esa baja resistencia a la fractura, el carácter plástico de la mezcla se acentúa.

IV.4.3. FÓRMULA H-1A

IV.4.3.1) COMPOSICIÓN



- Fig. 31 -

Rendimiento del proceso de obtención de la mezcla pulverulenta: 98,63%.

IV.4.3.2) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE LA MEZCLA PULVERULENTA

• PROPIEDADES DINÁMICAS

En la siguiente tabla se recoge el tiempo (t) que tarda en caer libremente la cantidad de mezcla pulverulenta especificada en la descripción teórica del ensayo, así como las dimensiones, altura (h) y diámetros (d), de los conos formados. Por otra parte, se incluyen los parámetros calculados a partir de dichos resultados, velocidad de deslizamiento (v_{des}) y ángulo de reposo (α):

t (s)	h (cm)	d ₁ (cm)	d ₂ (cm)
2,73	2,8	9,3	9,1
2,93	2,8	9,3	8,9
2,81	2,8	8,9	9,3
2,94	2,8	9,4	9,0
2,79	2,8	9,1	9,2
2,71	2,8	9,1	9,3
$v_{des} = 10,66 \pm 0,42 \text{ g/s}$			
$\alpha = 31,4 \pm 0,2^\circ$			

- Tabla XLI -

• **PROPIEDADES ESTÁTICAS**

Densidades

$d_{\text{real}}: 1,493 \pm 0,012 \text{ g/ml}$

$d_{\text{ap}}: 0,369 \text{ g/ml}$

$d_{\text{ap. apelmazada}}: 0,523 \text{ g/ml}$

Indice de Hausner: 1,419

Indice de Carr: 29,51 %

Humedad: $3,59 \pm 1,07 \%$

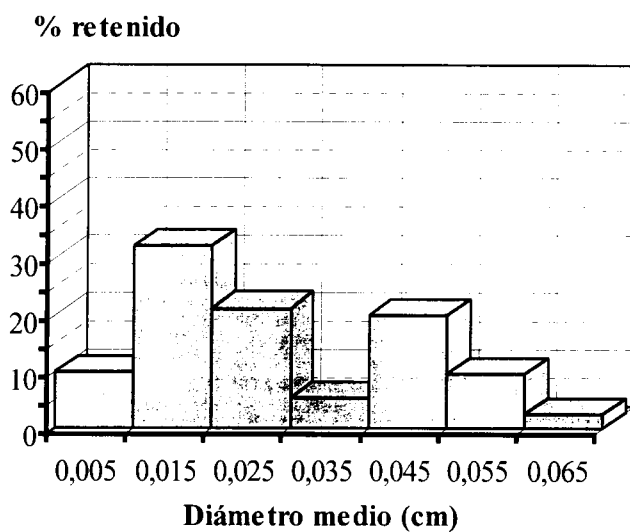
- Tabla XLII -

Distribución granulométrica:

Diámetro (mm)	D medio (cm)	% ret.	N	Nd	Nd ²	Nd ³
0,710	0,590	0,065	2,22	10340,8	672,2	43,7
0,590	0,500	0,055	9,39	74202,3	4044,0	220,4
0,500	0,400	0,045	19,90	279355,4	12571,0	565,7
0,400	0,300	0,035	5,25	156637,9	5482,3	191,9
0,300	0,200	0,025	21,21	1736449,7	43411,2	1085,3
0,200	0,100	0,015	32,23	12215974,0	183239,6	2748,6
0,100	0,000	0,005	9,80	100290000,3	501450,0	2507,3
Sumat.=			114762960,4	750870,4	7362,8	127,9

- Tabla XLIII-

Representación gráfica de los resultados:



- Fig. 32 -

$d_{v/s} = 0,01737 \text{ cm}$	$S_e = 231,233 \text{ cm}^2/\text{g}$
--------------------------------	---------------------------------------

IV.4.3.3) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE COMPRIMIDOS

a) Aspecto y dimensiones

- ✓ *Uniformidad de color:* Comprimidos homogéneos y sin irregularidades
- ✓ *Textura y biselado:* Correctos.
- ✓ *Brillo:* Superficies mates mientras que en los cantos el brillo es evidente.

Altura (mm)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Diámetro (mm)
3,44	12,09	3,22	12,04
3,32	12,09	3,08	12,08
3,28	12,03	3,44	12,02
3,34	12,10	3,29	12,08
3,35	12,11	3,22	12,03
Altura media (\pm intervalo de confianza 95%)= 3,30 \pm 0,08 mm			
Diámetro medio (\pm intervalo de confianza 95%)= 12,07 \pm 0,03 mm			

- Tabla XLIV -

b) Uniformidad de masa

Peso (mg)	Desv (%)	Peso (mg)	Desv (%)
467,2	0,60	471,1	1,44
467,1	0,58	469,3	1,05
473,8	2,02	481,6	3,70
474,2	2,11	451,7	-2,74
473,3	1,91	478,2	2,97
472,3	1,70	465,2	0,17
434,6	-6,42	442,2	-4,78
475,4	2,37	457,9	-1,40
467,8	0,73	446,2	-3,92
470,8	1,38	448,3	-3,47

- Tabla XLV Pesos y desviaciones respecto del peso medio-

Peso medio (\pm intervalo de confianza 95%)	464,4 \pm 6,3 mg
Unidades fuera del intervalo \pm 5% [487,6 \leftrightarrow 441,2]	1
Unidades fuera del intervalo \pm 10% [510,9 \leftrightarrow 418,0]	0

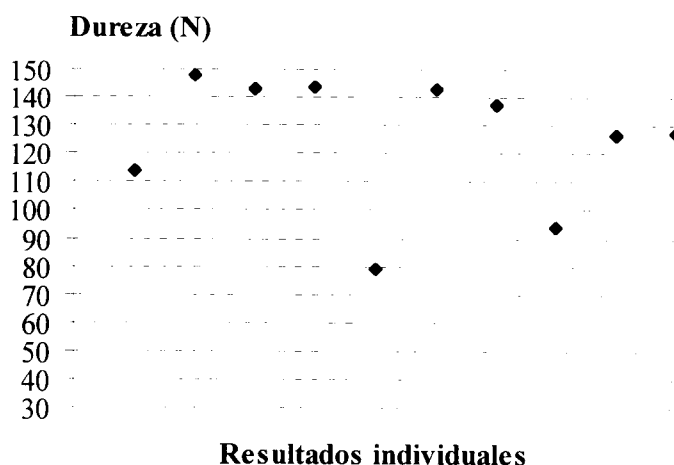
c) Porcentaje de dosificación

Dosis media (siendo 20 % el valor teórico): 20,51 \pm 0,81 % (todos los comprimidos evaluados se encuentran dentro de los márgenes aconsejados por la RFE 1ªEd)

d) Friabilidad

Porcentaje de masa perdida por rozamiento: 0,16 % (< al 1% luego cumple con las especificaciones de la RFE 1ª Ed).

e) Dureza o resistencia a la fractura



- Fig. 33 -

$$D = 125,5 \pm 17,5 \text{ N} \quad (D_{\text{máx}} = 148,1 \text{ N} \quad D_{\text{mín}} = 79,0 \text{ N})$$

f) Tiempo de disgregación en HCl 0,1N

$$t_d = 6,86 \pm 1,68 \text{ min}$$

g) Velocidad de disolución

INH cedida a los 45 min. (%)					
102,4	103,1	102,3	101,8	106,0	101,0

- Tabla XLVI -

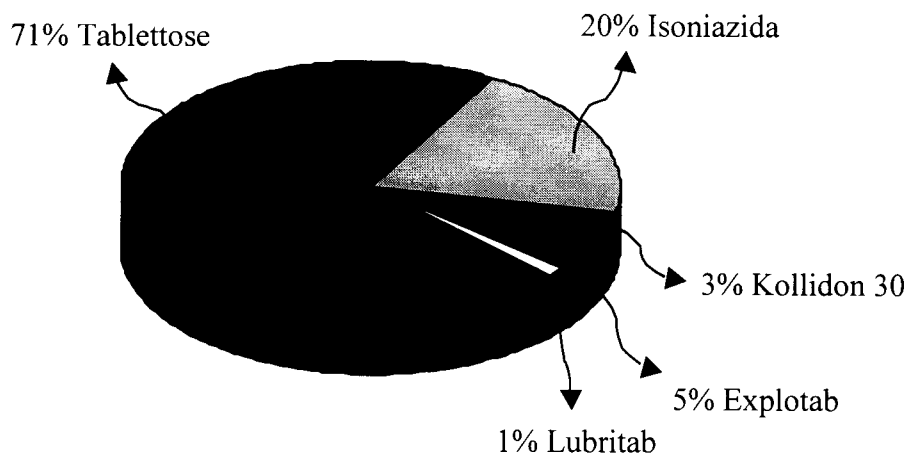
$$\% \text{ medio } (\pm \text{ intervalo de confianza } 95\%) = 102,76 \pm 1,98$$

IV.4.3.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

La distribución granulométrica presenta dos poblaciones mayoritarias diferenciadas. De esta manera, la mitad de la muestra analizada posee un diámetro medio comprendido entre 0,015 y 0,025 cm, mientras que un 30% se encuentra comprendido entre 0,045 y 0,055 cm, lo cual se traduce en una discreta superficie específica. Con una humedad próxima al 3,5%, los resultados de compresibilidad e índice de Hausner revelan gran resistencia a la compactación, mientras que sus propiedades reológicas son correctas. Estos resultados se traducen en comprimidos muy variables con respecto a uniformidad de masa y dureza (muy duros), que disgregan en aproximadamente 7 minutos. La dosificación es correcta. La capacidad de expansión de la mezcla es muy baja.

IV.4.4. FÓRMULA H-1B

IV.4.4.1) COMPOSICIÓN



- Fig. 34 -

Rendimiento del proceso de obtención de la mezcla pulverulenta: 98,81%.

IV.4.4.2) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE LA MEZCLA PULVERULENTA

• PROPIEDADES DINÁMICAS

En la siguiente tabla se recoge el tiempo (t) que tarda en caer libremente la cantidad de mezcla pulverulenta especificada en la descripción teórica del ensayo, así como las dimensiones, altura (h) y diámetros (d), de los conos formados. Por otra parte, se incluyen los parámetros calculados a partir de dichos resultados, velocidad de deslizamiento (v_{des}) y ángulo de reposo (α):

t (s)	h (cm)	d ₁ (cm)	d ₂ (cm)
2,85	3,0	9,1	9,1
2,82	3,0	9,0	9,1
2,94	3,0	9,0	9,1
2,87	3,0	8,8	9,3
2,84	3,0	9,1	9,0
2,88	3,0	8,9	9,2
$v_{des} = 10,47 \pm 0,17 \text{ g/s}$			
$\alpha = 33,5 \pm 0,1^\circ$			

- Tabla XLVII -

• **PROPIEDADES ESTÁTICAS**

Densidades

$d_{\text{real}}: 1,492 \pm 0,018 \text{ g/ml}$

$d_{\text{ap}}: 0,372 \text{ g/ml}$

$d_{\text{ap. apelmazada}}: 0,523 \text{ g/ml}$

Indice de Hausner: 1,407

Indice de Carr: 28,93 %

Humedad: $4,01 \pm 0,09 \%$

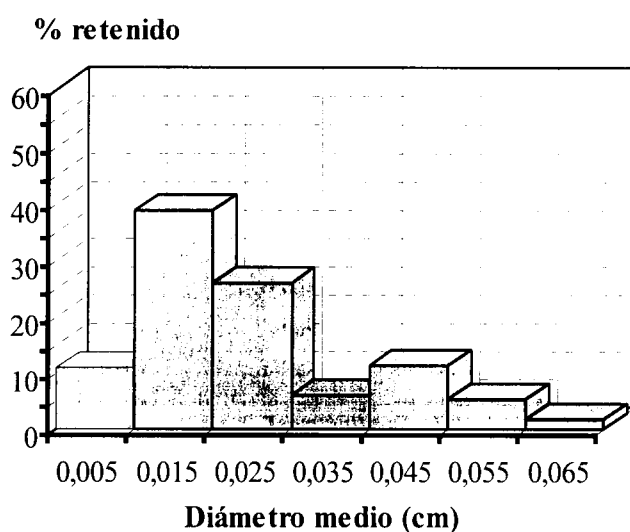
- Tabla XLVIII -

Distribución granulométrica:

Diámetro (mm)	D medio (cm)	% ret.	N	Nd	Nd²	Nd³
0,710	0,590	0,065	1,74	8110,4	527,2	34,3
0,590	0,500	0,055	5,11	40407,7	2202,2	120,0
0,500	0,400	0,045	11,25	158032,9	7111,5	320,0
0,400	0,300	0,035	5,93	177044,8	6196,6	216,9
0,300	0,200	0,025	25,97	2127573,0	53189,3	1329,7
0,200	0,100	0,015	39,06	14814637,1	222219,6	3333,3
0,100	0,000	0,005	10,94	112031425,9	560157,1	2800,8
Sumat.=			129357231,8	851603,5	8155,0	128,0

- Tabla XLIX -

Representación gráfica de los resultados:



- Fig. 35 -

$d_{v/s} = 0,01570 \text{ cm}$	$S_e = 256,180 \text{ cm}^2/\text{g}$
--------------------------------	---------------------------------------

IV.4.4.3) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE COMPRIMIDOS

a) Aspecto y dimensiones

- ✓ *Uniformidad de color:* Correcta, con gran homogeneidad.
- ✓ *Textura y biselado:* Correctos
- ✓ *Brillo:* Superficies mates y canto con cierto brillo.

Altura (mm)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Diámetro (mm)
3,32	12,13	3,39	12,03
3,25	12,05	3,27	12,15
3,38	12,18	3,38	12,16
3,26	12,03	3,27	12,04
3,20	12,08	3,31	12,15
Altura media (\pm intervalo de confianza 95%)= 3,30 \pm 0,05 mm			
Diámetro medio (\pm intervalo de confianza 95%)= 12,10 \pm 0,05 mm			

- Tabla L -

b) Uniformidad de masa

Peso (mg)	Desv (%)	Peso (mg)	Desv (%)
453,5	-2,44	449,7	-3,26
479,2	3,09	446,5	-3,95
479,3	3,11	464,3	-0,12
473,3	1,82	459,3	-1,19
476,4	2,49	460,9	-0,85
462,5	-0,50	463,8	-0,22
467,3	0,53	462,6	-0,48
477,0	2,62	451,7	-2,83
464,1	-0,16	473,3	1,82
469,1	0,92	463,0	-0,40

- Tabla LI Pesos y desviaciones respecto del peso medio -

Peso medio (\pm intervalo de confianza 95%)	464,8 \pm 4,7 mg
Unidades fuera del intervalo \pm 5% [488,1 \leftrightarrow 441,6]	0
Unidades fuera del intervalo \pm 10% [511,3 \leftrightarrow 418,4]	0

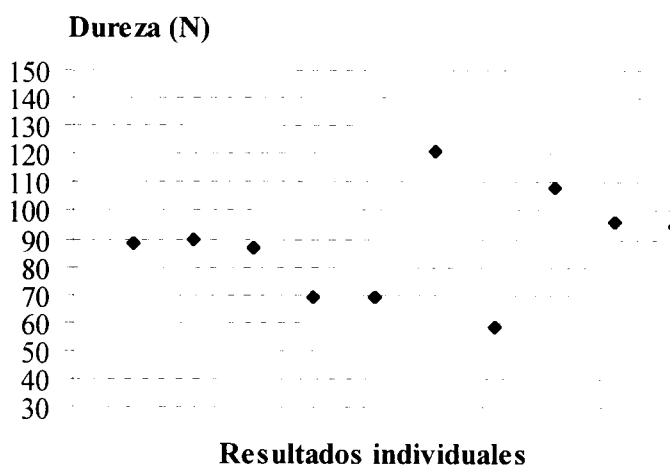
c) Porcentaje de dosificación

Dosis media (siendo 20 % el valor teórico): 20,77 \pm 2,79 % (todos los comprimidos evaluados se encuentran dentro de los márgenes aconsejados por la RFE 1ªEd)

d) Friabilidad

Porcentaje de masa perdida por rozamiento: 0,22 % (< al 1% luego cumple con las especificaciones de la RFE 1ª Ed).

e) Dureza o resistencia a la fractura



- Fig. 36 -

$$D = 88,0 \pm 14,3 \text{ N } (D_{\text{máx}} = 121,2 \text{ N } D_{\text{mín}} = 58,2 \text{ N})$$

f) Tiempo de disgregación en HCl 0,1N

$$t_d = 1,97 \pm 0,20 \text{ min}$$

g) Velocidad de disolución

INH cedida a los 45 min. (%)					
105,1	104,8	107,1	95,0	101,5	112,8

- Tabla LII -

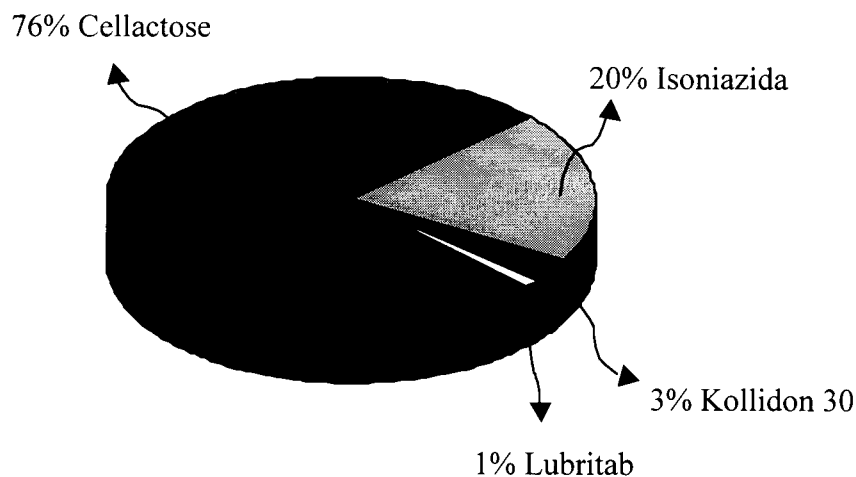
$$\% \text{ medio } (\pm \text{ intervalo de confianza } 95\%) = 104,38 \pm 5,91$$

IV.4.4.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

Existen dos poblaciones mayoritarias en la distribución granulométrica: el 75% de la muestra aparece comprendido entre el 0,005 y 0,025 cm y un 17% entre 0,045 y 0,055 cm lo que se traduce en valores medios de superficie específica. Con una humedad próxima al 4% y una densidad real media, los valores de compresibilidad e índice de Hausner muestran una gran resistencia a la compactación. Las propiedades reológicas son correctas, si bien, el ángulo de reposo resulta algo elevado. Los comprimidos resultantes son ligeramente duros y de desviación elevada en este parámetro aunque la presencia de disgregante, hace que el tiempo de disgregación sea algo inferior a 2 minutos y con moderada variabilidad. Las diferencias de uniformidad de masa son aceptables, apreciándose diferencias elevadas de dosificación aunque dentro de los límites propuestos.

IV.4.5. FÓRMULA C-2A

IV.4.5.1) COMPOSICIÓN



- Fig. 37 -

Rendimiento del proceso de obtención de la mezcla pulverulenta: 99,78%.

IV.4.5.2) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE LA MEZCLA PULVERULENTE

• PROPIEDADES DINÁMICAS

En la siguiente tabla se recoge el tiempo (t) que tarda en caer libremente la cantidad de mezcla pulverulenta especificada en la descripción teórica del ensayo, así como las dimensiones, altura (h) y diámetros (d), de los conos formados. Por otra parte, se incluyen los parámetros calculados a partir de dichos resultados, velocidad de deslizamiento (v_{des}) y ángulo de reposo (α):

t (s)	h (cm)	d ₁ (cm)	d ₂ (cm)
2,91	2,8	9,0	8,0
3,16	2,8	8,8	8,8
2,83	2,8	9,0	8,5
2,98	2,9	9,0	8,7
3,02	2,8	9,0	8,8
2,91	2,8	8,9	8,9
$v_{des} = 10,12 \pm 0,44 \text{ g/s}$			
$\alpha = 32,7 \pm 0,6^\circ$			

- Tabla LIII -

• **PROPIEDADES ESTÁTICAS**

Densidades

$d_{\text{real}}: 1,505 \pm 0,010 \text{ g/ml}$

$d_{\text{ap}}: 0,429 \text{ g/ml}$

$d_{\text{ap. apelmazada}}: 0,581 \text{ g/ml}$

Indice de Hausner: 1,355

Indice de Carr: 26,19 %

Humedad: $4,03 \pm 0,09 \%$

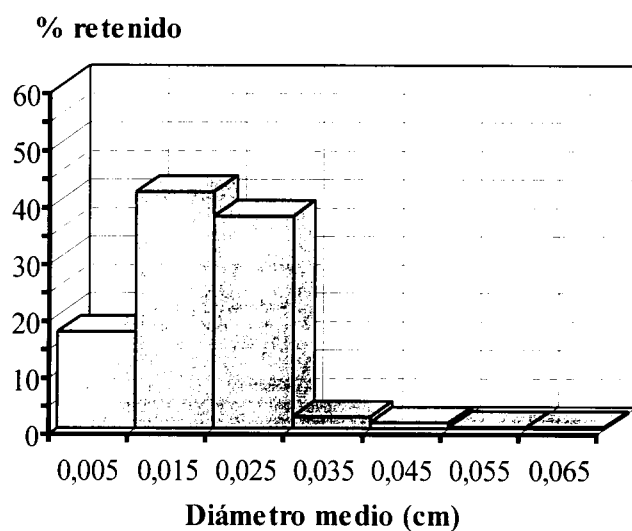
- Tabla LIV -

Distribución granulométrica:

Diámetro (mm)	D medio (cm)	% ret.	N	Nd	Nd ²	Nd ³	
0,710	0,590	0,065	0,30	1386,3	90,1	5,9	0,4
0,590	0,500	0,055	0,20	1567,9	85,4	4,7	0,3
0,500	0,400	0,045	0,90	12533,4	564,0	25,4	1,1
0,400	0,300	0,035	2,10	62155,6	2175,4	76,1	2,7
0,300	0,200	0,025	37,50	3045622,8	76140,6	1903,5	47,6
0,200	0,100	0,015	42,00	15792118,4	236881,8	3553,2	53,3
0,100	0,000	0,005	17,00	172585293,8	862926,5	4314,6	21,6
Sumat.=			191500678,1	1178863,8	9883,4	126,9	
- Tabla LV -							

- Tabla LV -

Representación gráfica de los resultados:



- Fig. 38 -

$d_{v/s} = 0,01284 \text{ cm}$	$S_e = 310,451 \text{ cm}^2/\text{g}$
--------------------------------	---------------------------------------

IV.4.5.3) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE COMPRIMIDOS

a) Aspecto y dimensiones

- ✓ *Uniformidad de color:* Correcta, existe gran homogeneidad.
- ✓ *Textura y biselado:* Correctos, sin imperfecciones
- ✓ *Brillo:* Más destacado en el bisel y canto de los comprimidos.

Altura (mm)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Diámetro (mm)
3,34	12,05	3,48	12,10
3,39	12,05	3,47	12,13
3,39	12,06	3,45	12,06
3,39	12,06	3,45	12,06
3,48	12,08	3,43	12,09
Altura media (\pm intervalo de confianza 95%)= 3,43 \pm 0,04 mm			
Diámetro medio (\pm intervalo de confianza 95%)= 12,07 \pm 0,02 mm			

- Tabla LVI -

b) Uniformidad de masa

Peso (mg)	Desv (%)	Peso (mg)	Desv (%)
444,3	-3,23	456,1	-0,66
451,7	-1,62	453,9	-1,14
456,2	-0,64	466,9	1,69
471,6	2,71	471,3	2,65
471,3	2,65	461,6	0,54
473,2	3,06	436,4	-4,95
466,7	1,65	466,1	1,52
460,8	0,36	455,3	-0,84
455,6	-0,77	454,3	-1,05
466,8	1,67	442,6	-3,60

- Tabla LVII Pesos y desviaciones respecto del peso medio-

Peso medio (\pm intervalo de confianza 95%)	459,1 \pm 5,0 mg
Unidades fuera del intervalo \pm 5% [482,1 \leftrightarrow 436,2]	0
Unidades fuera del intervalo \pm 10% [505,0 \leftrightarrow 413,2]	0

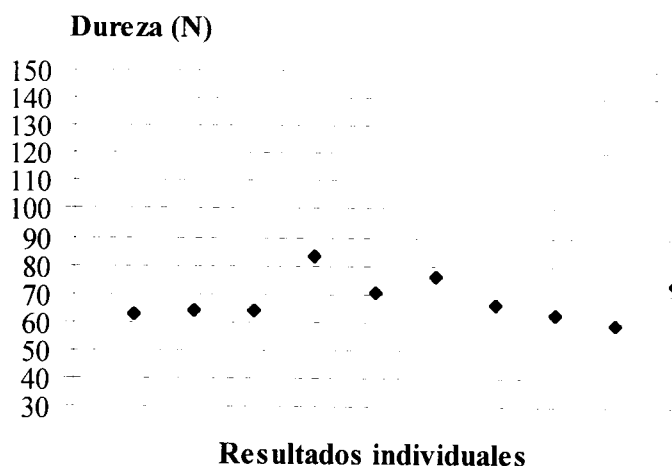
c) Porcentaje de dosificación

Dosis media (siendo 20 % el valor teórico): 20,44 \pm 0,80 % (todos los comprimidos evaluados se encuentran dentro de los márgenes aconsejados por la RFE 1ª Ed)

d) Friabilidad

Porcentaje de masa perdida por rozamiento: 0,08 % (< al 1% luego cumple con las especificaciones de la RFE 1ª Ed).

e) Dureza o resistencia a la fractura



- Fig. 39 -

$$D = 68,2 \pm 5,6 \text{ N } (D_{\text{máx}} = 83,1 \text{ N } D_{\text{mín}} = 58,9 \text{ N})$$

f) Tiempo de disgregación en HCl 0,1N

$$t_d = 0,35 \pm 0,06 \text{ min}$$

g) Velocidad de disolución

INH cedida a los 45 min. (%)					
102,4	102,8	103,9	106,1	100,3	100,1

- Tabla LVIII -

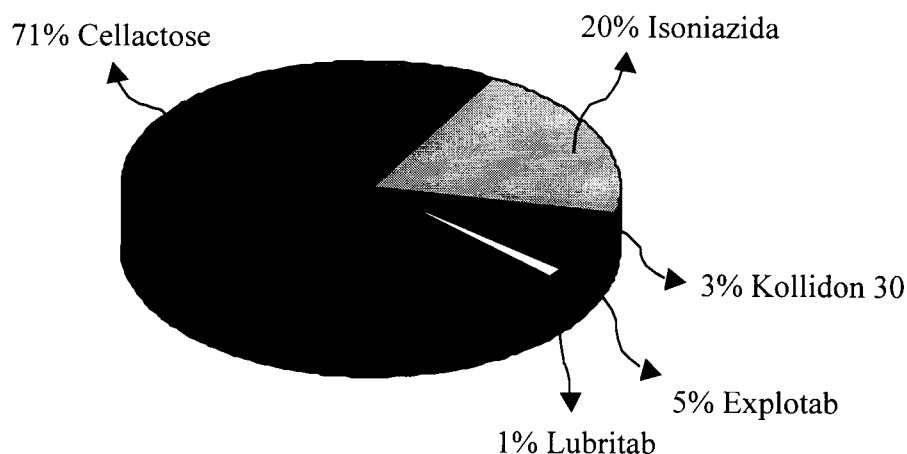
$$\% \text{ medio } (\pm \text{ intervalo de confianza } 95\%) = 102,61 \pm 2,60$$

IV.4.5.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

Es una mezcla pulverulenta muy fina con una distribución muestral netamente desviada hacia los finos. El 80% de la mezcla se encuentra caracterizada entre las luces de malla de 0,010 y 0,030 cm, lo cual se traduce en una elevada superficie específica. Por otra parte, muestra una elevada densidad, una buena reología, una compresibilidad correcta y una humedad que ronda el 4%. Presenta además una baja capacidad de expansión tras la compactación. Los comprimidos presentan una dureza muy ajustada con una baja variabilidad y una rápida disgregación. La uniformidad de dosificación es excelente y la uniformidad de masa correcta.

IV.4.6. FÓRMULA C-2B

IV.4.6.1) COMPOSICIÓN



- Fig. 40 -

Rendimiento del proceso de obtención de la mezcla pulverulenta: 99,68%.

IV.4.6.2) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE LA MEZCLA PULVERULENTA

• PROPIEDADES DINÁMICAS

En la siguiente tabla se recoge el tiempo (t) que tarda en caer libremente la cantidad de mezcla pulverulenta especificada en la descripción teórica del ensayo, así como las dimensiones, altura (h) y diámetros (d), de los conos formados. Por otra parte, se incluyen los parámetros calculados a partir de dichos resultados, velocidad de deslizamiento (v_{des}) y ángulo de reposo (α):

t (s)	h (cm)	d ₁ (cm)	d ₂ (cm)
3,21	2,6	9,0	9,0
3,30	2,5	9,2	8,9
3,14	2,6	8,8	9,2
3,08	2,6	8,9	9,0
3,25	2,6	9,2	9,2
3,18	2,6	9,2	9,0
$v_{des} = 9,40 \pm 0,27 \text{ g/s}$			
$\alpha = 29,7 \pm 0,5^\circ$			

- Tabla LIX -

• **PROPIEDADES ESTÁTICAS**

Densidades

d_{real} : $1,486 \pm 0,105$ g/ml

d_{ap} : 0,439 g/ml

$d_{\text{ap. apelmazada}}$: 0,545 g/ml

Indice de Hausner: 1,242

Indice de Carr: 19,51 %

Humedad: $5,01 \pm 0,02$ %

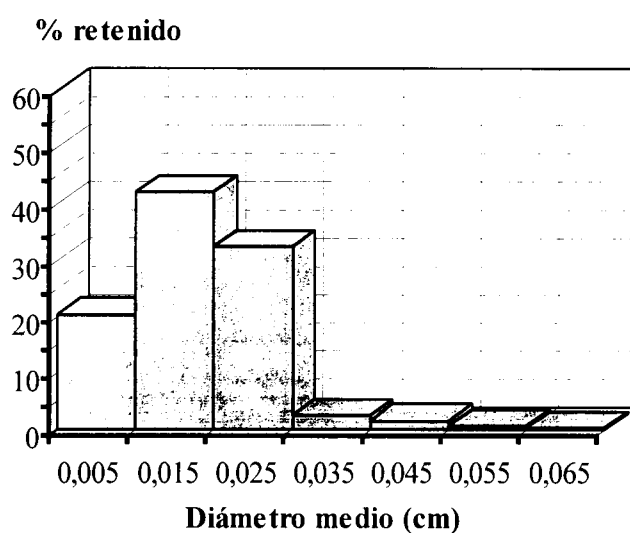
- Tabla LX -

Distribución granulométrica:

Diámetro (mm)	D medio (cm)	% ret.	N	Nd	Nd ²	Nd ³
0,710	0,590	0,065	0,10	468,0	30,4	2,0
0,590	0,500	0,055	0,50	3969,7	216,4	11,8
0,500	0,400	0,045	1,50	21156,1	952,0	42,8
0,400	0,300	0,035	2,50	74940,8	2622,9	91,8
0,300	0,200	0,025	32,60	2681514,5	67037,9	1675,9
0,200	0,100	0,015	42,30	16108279,6	241624,2	3624,4
0,100	0,000	0,005	20,50	210778551,8	1053892,8	5269,5
Sumat.=			229668880,5	1366376,5	10718,2	128,5

- Tabla LXI -

Representación gráfica de los resultados:



- Fig. 41 -

$d_{v/s}$ = 0,01199 cm	S_{ϵ} = 336,665 cm ² /g
--	---

IV.4.6.3) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE COMPRIMIDOS

a) Aspecto y dimensiones

- ✓ *Uniformidad de color:* Correcta, no se observan alteraciones.
- ✓ *Textura y biselado:* Correctos, sin imperfecciones
- ✓ *Brillo:* Más destacado en el bisel y canto de los comprimidos.

Altura (mm)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Diámetro (mm)
3,27	12,07	3,39	12,09
3,34	12,11	3,41	12,07
3,43	12,09	3,41	12,11
3,41	12,08	3,39	12,06
3,46	12,06	3,38	12,08
Altura media (\pm intervalo de confianza 95%)= 3,39 \pm 0,04 mm			
Diámetro medio (\pm intervalo de confianza 95%)= 12,08 \pm 0,01 mm			

- Tabla LXII -

b) Uniformidad de masa

Peso (mg)	Desv (%)	Peso (mg)	Desv (%)
444,7	-0,60	449,3	0,43
448,4	0,23	448,0	0,14
459,2	2,64	456,4	2,02
432,0	-3,44	443,9	-0,78
466,1	4,18	432,8	-3,26
458,2	2,42	446,1	-0,29
448,0	0,14	453,3	1,32
441,3	-1,36	438,6	-1,96
441,0	-1,43	442,4	-1,11
451,7	0,96	446,3	-0,24

- Tabla LXIII Pesos y desviaciones respecto del peso medio-

Peso medio (\pm intervalo de confianza 95%)	447,4 \pm 4,1 mg
Unidades fuera del intervalo \pm 5% [469,8 \leftrightarrow 425,0]	0
Unidades fuera del intervalo \pm 10% [492,1 \leftrightarrow 402,6]	0

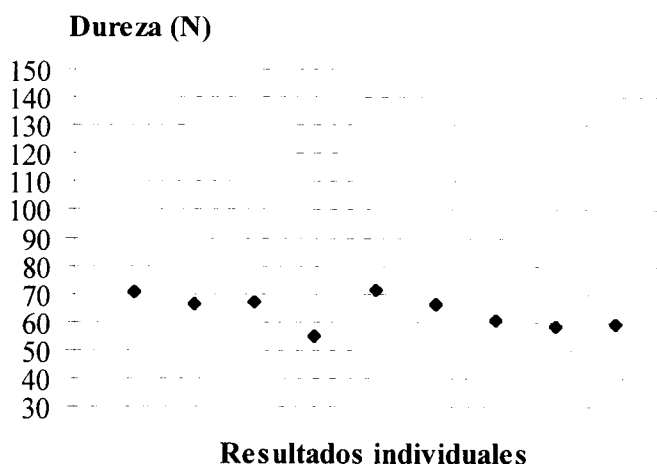
c) Porcentaje de dosificación

Dosis media (siendo 20 % el valor teórico): 20,82 \pm 0,79 % (todos los comprimidos evaluados se encuentran dentro de los márgenes aconsejados por la RFE 1ªEd)

d) Friabilidad

Porcentaje de masa perdida por rozamiento: 0,53 % (< al 1% luego cumple con las especificaciones de la RFE 1ª Ed).

e) Dureza o resistencia a la fractura



- Fig. 42 -

$$D = 63,5 \pm 4,2 \text{ N } (D_{\text{máx}} = 71,2 \text{ N } D_{\text{mín}} = 54,6 \text{ N})$$

f) Tiempo de disgregación en HCl 0,1N

$$t_d = 0,36 \pm 0,04 \text{ min}$$

g) Velocidad de disolución

INH cedida a los 45 min. (%)					
103,8	102,9	103,5	107,1	105,6	101,7

- Tabla LXIV -

$$\% \text{ medio } (\pm \text{ intervalo de confianza } 95\%) = 104,12 \pm 2,24$$

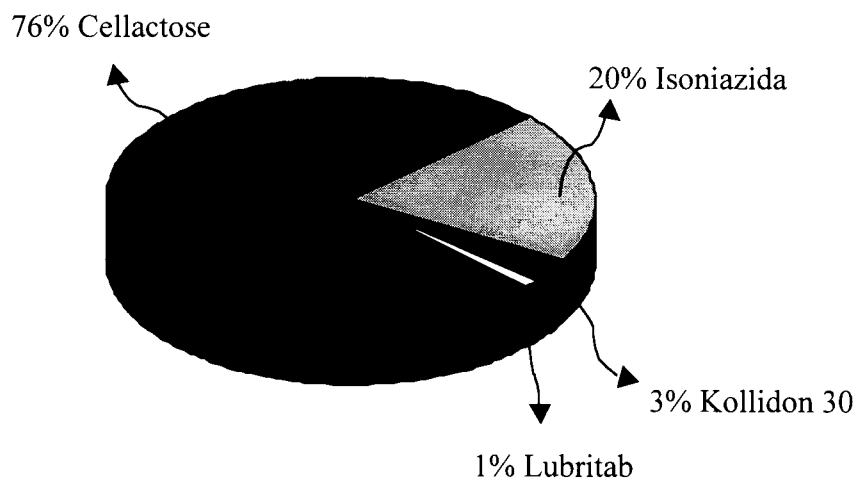
IV.4.6.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

La distribución granulométrica obtenida se encuentra claramente desplazada hacia la izquierda (un 40% de la muestra posee un diámetro medio de 0,015 cm), lo cual implica que la mezcla pulverulenta es muy fina. Además, se observa una buena capacidad de compactación, así como una elevada humedad. Con una densidad real media, sus propiedades reológicas son buenas. La capacidad de expansión tras la compactación es discreta.

Los comprimidos presentan una dureza muy ajustada y con baja variabilidad. Por otra parte, presentan una elevada friabilidad, aunque siempre muy por debajo de los límites requeridos, una disgregación muy rápida y una excelente uniformidad de masa.

IV.4.7. FÓRMULA H-2A

IV.4.7.1) COMPOSICIÓN



- Fig. 43 -

Rendimiento del proceso de obtención de la mezcla pulverulenta: 97,52%.

IV.4.7.2) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE LA MEZCLA PULVERULENTE

• PROPIEDADES DINÁMICAS

En la siguiente tabla se recoge el tiempo (t) que tarda en caer libremente la cantidad de mezcla pulverulenta especificada en la descripción teórica del ensayo, así como las dimensiones, altura (h) y diámetros (d), de los conos formados. Por otra parte, se incluyen los parámetros calculados a partir de dichos resultados, velocidad de deslizamiento (v_{des}) y ángulo de reposo (α):

t (s)	h (cm)	d ₁ (cm)	d ₂ (cm)
5,37	4,0	10,4	10,4
5,75	3,9	10,3	10,3
5,39	4,0	10,4	10,3
5,21	3,9	9,8	10,6
5,80	4,0	10,3	10,3
5,52	4,0	10,2	10,4
$v_{des} = 5,46 \pm 0,26 \text{ g/s}$			
$\alpha = 37,6 \pm 0,3^\circ$			

- Tabla LXV -

• **PROPIEDADES ESTÁTICAS**

Densidades

$d_{\text{real}}: 1,507 \pm 0,017 \text{ g/ml}$

$d_{\text{ap}}: 0,237 \text{ g/ml}$

$d_{\text{ap. apelmazada}}: 0,300 \text{ g/ml}$

Indice de Hausner: 1,267

Indice de Carr: 21,05 %

Humedad: $5,69 \pm 2,47 \%$

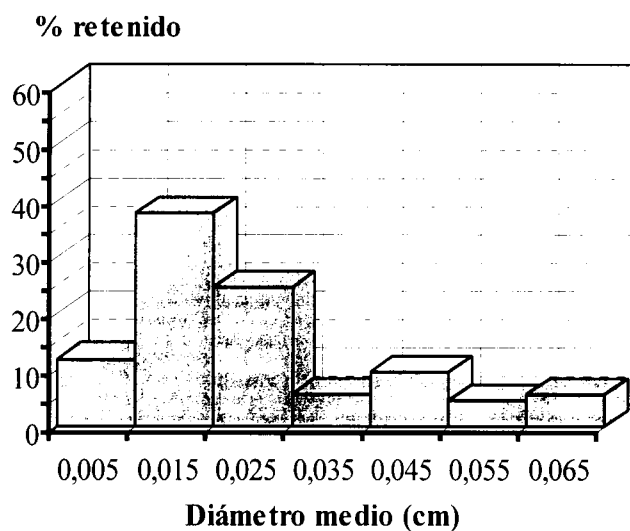
- Tabla LXVI -

Distribución granulométrica:

Diámetro (mm)	D medio (cm)	% ret.	N	Nd	Nd ²	Nd ³
0,710	0,590	0,065	5,60	25842,6	1679,8	109,2
0,590	0,500	0,055	4,60	36012,8	1962,7	107,0
0,500	0,400	0,045	9,70	134903,2	6070,6	273,2
0,400	0,300	0,035	5,70	168484,1	5896,9	206,4
0,300	0,200	0,025	24,60	1995277,0	49881,9	1247,0
0,200	0,100	0,015	37,90	14231594,4	213473,9	3202,1
0,100	0,000	0,005	11,90	120649374,2	603246,9	3016,2
Sumat.=			137241488,4	882212,8	8161,1	126,7

- Tabla LXVII -

Representación gráfica de los resultados:



- Fig. 44 -

$d_{v/s} = 0,01553 \text{ cm}$	$S_e = 256,315 \text{ cm}^2/\text{g}$
--------------------------------	---------------------------------------

IV.4.7.3) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE COMPRIMIDOS

a) Aspecto y dimensiones

- ✓ *Uniformidad de color:* Los comprimidos evaluados exhiben gran homogeneidad.
- ✓ *Textura y biselado:* Comprimidos lisos sin imperfecciones
- ✓ *Brillo:* Más destacado en el bisel y canto.

Altura (mm)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Diámetro (mm)
3,28	12,05	3,31	12,06
3,44	12,12	3,30	12,08
3,42	12,07	3,33	12,07
3,30	12,12	3,34	12,06
3,28	12,06	3,29	12,09
Altura media (\pm intervalo de confianza 95%)= $3,33 \pm 0,04$ mm			
Diámetro medio (\pm intervalo de confianza 95%)= $12,08 \pm 0,02$ mm			

- Tabla LXVIII -

b) Uniformidad de masa

Peso (mg)	Desv (%)	Peso (mg)	Desv (%)
452,3	-0,66	462,2	1,51
456,2	0,19	457,0	0,37
471,4	3,53	453,5	-0,40
438,7	-3,65	442,8	-2,75
431,4	-5,25	470,4	3,31
454,5	-0,18	461,2	1,29
454,6	-0,16	456,5	0,26
461,9	1,44	449,8	-1,21
453,8	-0,33	454,0	-0,29
463,8	1,86	460,5	1,14

- Tabla LXIX Pesos y desviaciones respecto del peso medio-

Peso medio (\pm intervalo de confianza 95%)	455,3 \pm 4,6 mg
Unidades fuera del intervalo \pm 5% [478,1 \leftrightarrow 432,6]	1
Unidades fuera del intervalo \pm 10% [500,9 \leftrightarrow 409,8]	0

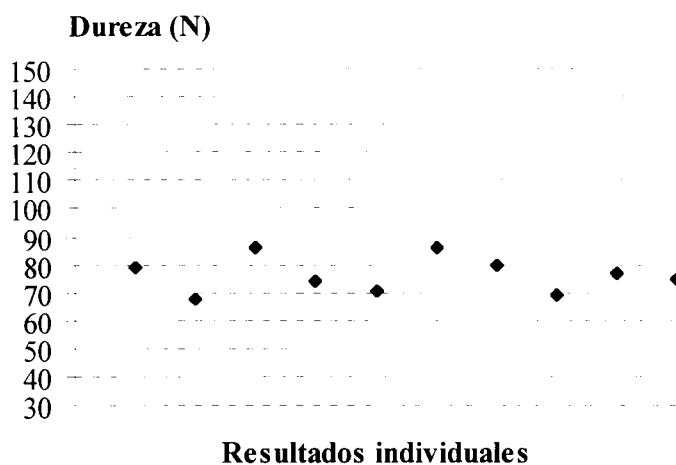
c) Porcentaje de dosificación

Dosis media (siendo 20 % el valor teórico): $20,93 \pm 2,10$ % (todos los comprimidos evaluados se encuentran dentro de los márgenes aconsejados por la RFE 1ªEd)

d) Friabilidad

Porcentaje de masa perdida por rozamiento: 0,11 % (< al 1% luego cumple con las especificaciones de la RFE 1ª Ed).

e) Dureza o resistencia a la fractura



- Fig. 45 -

$$D = 76,4 \pm 4,9 \text{ N} \quad (D_{\max} = 86,4 \text{ N} \quad D_{\min} = 67,8 \text{ N})$$

f) Tiempo de disgregación en HCl 0,1N

$$t_d = 0,49 \pm 0,08 \text{ min}$$

g) Velocidad de disolución

INH cedida a los 45 min. (%)					
101,2	102,3	95,1	103,5	103,1	106,9

- Tabla LXX -

$$\% \text{ medio } (\pm \text{ intervalo de confianza } 95\%) = 102,01 \pm 4,49$$

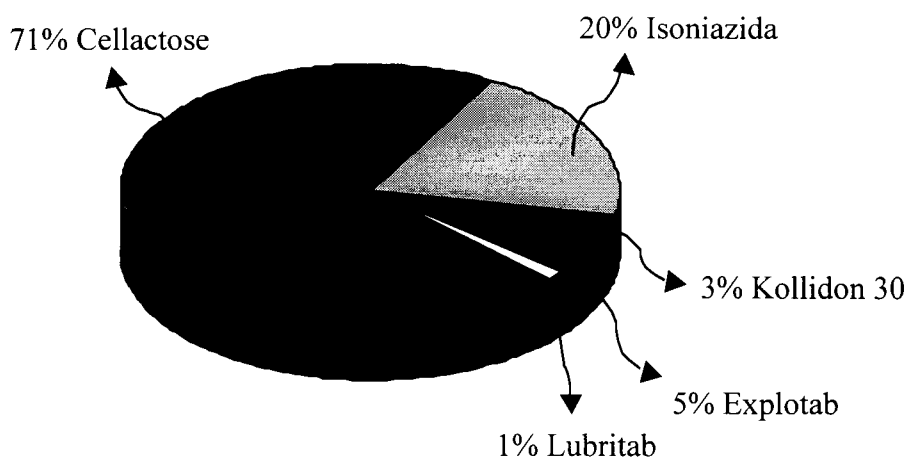
IV.4.7.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

La distribución granulométrica obtenida se encuentra claramente desplazada hacia la izquierda (un 40% de la muestra posee un diámetro medio de 0,015 cm), lo cual implica que la mezcla pulverulenta es muy fina. Presenta una buena capacidad de compactación, si bien, la humedad media obtenida es muy elevada y presenta unas propiedades reológicas discretas. La capacidad de expansión tras la compactación es discreta.

Los comprimidos presentan una dureza muy ajustada y con baja variabilidad. Por otra parte, presentan una excelente friabilidad, una disgregación muy rápida, una buena disolución aunque con variaciones entre las unidades evaluadas, una adecuada dosificación y una excelente uniformidad de masa.

IV.4.8. FÓRMULA H-2B

IV.4.8.1) COMPOSICIÓN



- Fig. 46 -

Rendimiento del proceso de obtención de la mezcla pulverulenta: 95,58%.

IV.4.8.2) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE LA MEZCLA PULVERULENTA

• PROPIEDADES DINÁMICAS

En la siguiente tabla se recoge el tiempo (t) que tarda en caer libremente la cantidad de mezcla pulverulenta especificada en la descripción teórica del ensayo, así como las dimensiones, altura (h) y diámetros (d), de los conos formados. Por otra parte, se incluyen los parámetros calculados a partir de dichos resultados, velocidad de deslizamiento (v_{des}) y ángulo de reposo (α):

t (s)	h (cm)	d ₁ (cm)	d ₂ (cm)
5,80	3,7	9,5	10,2
5,06	3,9	9,8	9,9
5,75	3,7	9,9	9,9
5,12	3,7	9,7	9,9
5,34	3,8	9,7	10,4
5,18	3,7	9,7	9,9
$v_{des} = 5,60 \pm 0,38 \text{ g/s}$			
$\alpha = 37,2 \pm 0,7^\circ$			

- Tabla LXXI -

• **PROPIEDADES ESTÁTICAS**

Densidades

d_{real} : 1,491 \pm 0,051 g/ml

d_{ap} : 0,300 g/ml

$d_{\text{ap. apelmazada}}$: 0,375 g/ml

Indice de Hausner: 1,250

Indice de Carr: 20,00 %

Humedad: 5,01 \pm 0,18 %

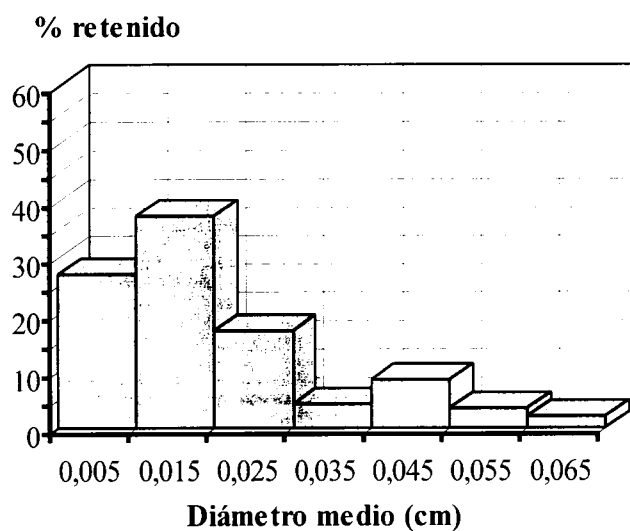
- Tabla LXXII -

Distribución granulométrica:

Diámetro (mm)	D medio (cm)	% ret.	N	Nd	Nd²	Nd³
0,710	0,590	0,065	2,00	9328,5	606,4	39,4
0,590	0,500	0,055	3,51	27774,2	1513,7	82,5
0,500	0,400	0,045	8,32	116952,5	5262,9	236,8
0,400	0,300	0,035	4,31	128764,7	4506,8	157,7
0,300	0,200	0,025	17,03	1396105,9	34902,6	872,6
0,200	0,100	0,015	37,58	14262863,7	213943,0	3209,1
0,100	0,000	0,005	27,25	279241670,8	1396208,4	6981,0
Sumat.=			295183460,3	1656943,6	11579,2	128,1

- Tabla LXXIII -

Representación gráfica de los resultados:



- Fig. 47 -

$d_{v/s}$ = 0,01106 cm	S_e = 363,706 cm ² /g
--	--

IV.4.8.3) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE COMPRIMIDOS

a) Aspecto y dimensiones

- ✓ *Uniformidad de color*: No se observan alteraciones.
- ✓ *Textura y biselado*: Sin imperfecciones
- ✓ *Brillo*: Más destacado en el bisel y canto.

Altura (mm)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Diámetro (mm)
3,50	12,12	3,40	12,11
3,46	12,08	3,46	12,12
3,47	12,09	3,42	12,09
3,47	12,10	3,45	12,12
3,42	12,10	3,43	12,10
Altura media (\pm intervalo de confianza 95%)= 3,45 \pm 0,02 mm			
Diámetro medio (\pm intervalo de confianza 95%)= 12,10 \pm 0,01 mm			

- Tabla LXXIV -

b) Uniformidad de masa

Peso (mg)	Desv (%)	Peso (mg)	Desv (%)
446,8	-1,02	452,6	0,27
456,8	1,20	453,9	0,56
435,1	-3,61	453,6	0,49
450,9	-0,11	455,3	0,87
435,9	-3,43	459,4	1,77
437,3	-3,12	434,1	-3,83
464,4	2,88	446,2	-1,15
465,5	3,13	459,2	1,73
467,4	3,55	459,4	1,77
447,9	-0,77	446,1	-1,17

- Tabla LXXV Pesos y desviaciones respecto del peso medio-

Peso medio (\pm intervalo de confianza 95%)	451,4 \pm 4,9 mg
Unidades fuera del intervalo \pm 5% [474,0 \leftrightarrow 428,8]	0
Unidades fuera del intervalo \pm 10% [496,5 \leftrightarrow 406,3]	0

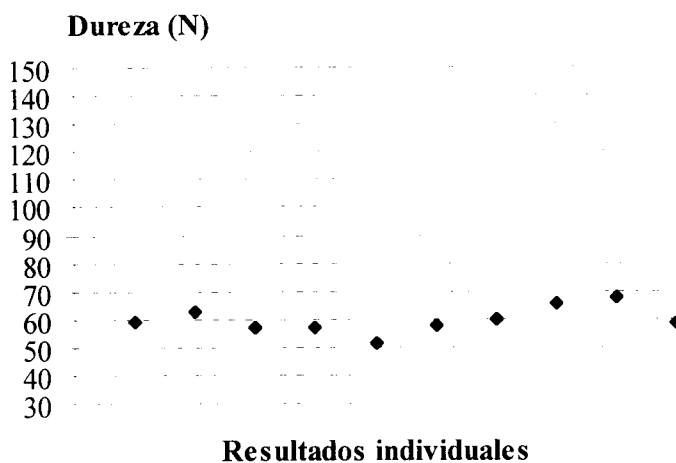
c) Porcentaje de dosificación

Dosis media (siendo 20 % el valor teórico): 21,23 \pm 0,95 % (todos los comprimidos evaluados se encuentran dentro de los márgenes aconsejados por la RFE 1ªEd)

d) Friabilidad

Porcentaje de masa perdida por rozamiento: 0,32 % (< al 1% luego cumple con las especificaciones de la RFE 1ª Ed).

e) Dureza o resistencia a la fractura



- Fig. 48 -

$$D = 59,6 \pm 3,5 \text{ N} \quad (D_{\text{máx}} = 67,4 \text{ N} \quad D_{\text{min}} = 51,5 \text{ N})$$

f) Tiempo de disgregación en HCl 0,1N

$$t_d = 0,46 \pm 0,03 \text{ min}$$

g) Velocidad de disolución

INH cedida a los 45 min. (%)					
103,2	104,1	101,6	108,5	110,5	103,8

- Tabla LXXVI -

$$\% \text{ medio } (\pm \text{ intervalo de confianza } 95\%) = 105,29 \pm 3,94$$

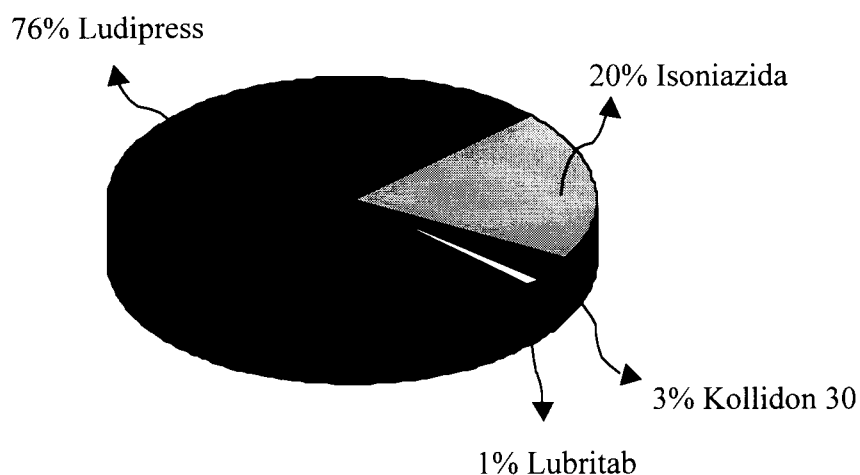
IV.4.8.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

La distribución granulométrica obtenida se encuentra claramente desplazada hacia la izquierda (un 40% de la muestra posee un diámetro medio de 0,015 cm y un 25% posee un diámetro medio de 0,005 cm), lo cual implica que la mezcla pulverulenta es muy fina y que la S_e es elevada. Se observa una muy buena capacidad de compactación, una densidad real media, así como una humedad próxima al 5%. Las propiedades dinámicas son discretas. Esta mezcla proporciona comprimidos con una expansión diametral importante y de gran altura para el peso medio obtenido, lo cual indica una importante capacidad de expansión de la misma.

Los comprimidos presentan una dureza y una uniformidad de masa muy ajustadas y con baja variabilidad. Se observa una ligera sobredosificación, aunque siempre incluida dentro de los límites requeridos. La disgregación es inferior a medio minuto.

IV.4.9. FÓRMULA C-3A

IV.4.9.1) COMPOSICIÓN



- Fig. 49 -

Rendimiento del proceso de obtención de la mezcla pulverulenta: 98,48%.

IV.4.9.2) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE LA MEZCLA PULVERULENTE

• PROPIEDADES DINÁMICAS

En la siguiente tabla se recoge el tiempo (t) que tarda en caer libremente la cantidad de mezcla pulverulenta especificada en la descripción teórica del ensayo, así como las dimensiones, altura (h) y diámetros (d), de los conos formados. Por otra parte, se incluyen los parámetros calculados a partir de dichos resultados, velocidad de deslizamiento (v_{des}) y ángulo de reposo (α):

t (s)	h (cm)	d ₁ (cm)	d ₂ (cm)
2,49	2,2	9,0	9,0
2,53	2,4	8,8	8,7
2,34	2,7	8,6	8,5
3,20	2,3	8,6	8,8
3,57	2,5	8,6	8,7
2,44	2,4	8,8	9,1
$v_{des} = 11,13 \pm 2,06 \text{ g/s}$			
$\alpha = 28,9 \pm 2,4^\circ$			

- Tabla LXXVII -

• **PROPIEDADES ESTÁTICAS**

Densidades

$d_{\text{real}}: 1,465 \pm 0,019 \text{ g/ml}$

$d_{\text{ap}}: 0,500 \text{ g/ml}$

$d_{\text{ap. apelmazada}}: 0,600 \text{ g/ml}$

Indice de Hausner: 1,200

Indice de Carr: 16,67 %

Humedad: $5,66 \pm 1,08 \%$

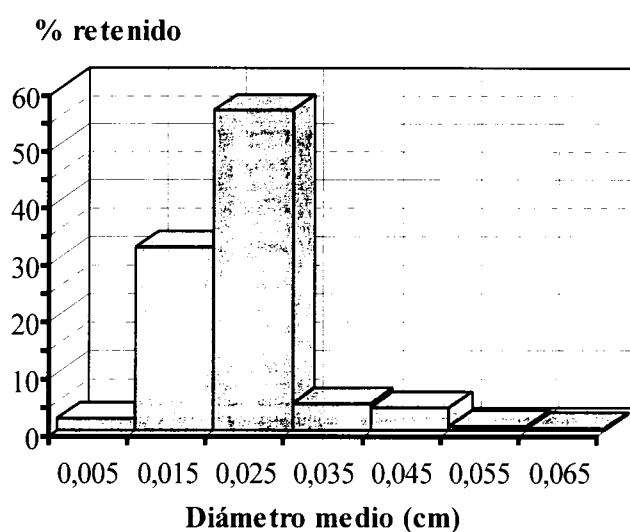
- Tabla LXXVIII -

Distribución granulométrica:

Diámetro (mm)	D medio (cm)	% ret.	N	Nd	Nd ²	Nd ³
0,710	0,590	0,065	0,20	949,4	61,7	4,0
0,590	0,500	0,055	0,50	4026,7	219,5	12,0
0,500	0,400	0,045	3,77	53934,6	2427,1	109,2
0,400	0,300	0,035	4,47	135914,9	4757,0	166,5
0,300	0,200	0,025	56,70	4730715,0	118267,9	2956,7
0,200	0,100	0,015	32,27	12464904,1	186973,6	2804,6
0,100	0,000	0,005	2,09	21797165,7	108985,8	544,9
Sumat.=			39187610,4	421692,5	6597,9	130,4

- Tabla LXXIX -

Representación gráfica de los resultados:



- Fig.50 -

$d_{v/s} = 0,01976 \text{ cm}$	$S_e = 207,278 \text{ cm}^2/\text{g}$
--------------------------------	---------------------------------------

IV.4.9.3) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE COMPRIMIDOS

a) Aspecto y dimensiones

- ✓ *Uniformidad de color*: Existe gran homogeneidad en los comprimidos evaluados
- ✓ *Textura y biselado*: Existen algunas mínimas imperfecciones
- ✓ *Brillo*: Más destacado en el bisel y canto de los comprimidos.

Altura (mm)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Diámetro (mm)
3,34	12,05	3,32	12,02
3,22	12,02	3,30	12,01
3,30	12,01	3,22	12,03
3,22	12,03	3,29	12,02
3,29	12,02	3,32	12,02
Altura media (\pm intervalo de confianza 95%)= $3,28 \pm 0,03$ mm			
Diámetro medio (\pm intervalo de confianza 95%)= $12,02 \pm 0,01$ mm			

- Tabla LXXX -

b) Uniformidad de masa

Peso (mg)	Desv (%)	Peso (mg)	Desv (%)
460,6	2,82	462,2	3,18
438,8	-2,05	445,4	-0,57
443,2	-1,06	445,5	-0,55
455,1	1,59	451,6	0,81
450,5	0,57	445,3	-0,59
440,7	-1,62	440,5	-1,67
450,0	0,45	465,5	3,91
440,0	-1,78	433,6	-3,21
446,9	-0,24	441,8	-1,38
461,9	3,11	440,2	-1,73

- Tabla LXXXI Pesos y desviaciones respecto del peso medio-

Peso medio (\pm intervalo de confianza 95%)	448,0 \pm 4,3 mg
Unidades fuera del intervalo \pm 5% [470,4 \leftrightarrow 425,6]	0
Unidades fuera del intervalo \pm 10% [492,8 \leftrightarrow 403,2]	0

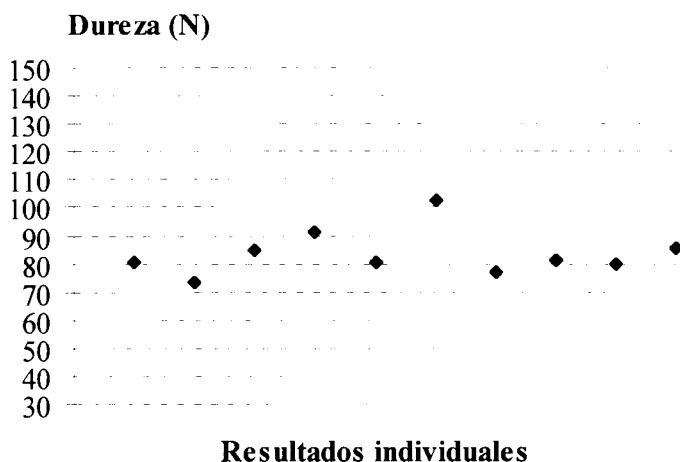
c) Porcentaje de dosificación

Dosis media (siendo 20 % el valor teórico): $18,93 \pm 2,81$ % (todos los comprimidos evaluados se encuentran dentro de los márgenes aconsejados por la RFE 1ªEd)

d) Friabilidad

Porcentaje de masa perdida por rozamiento: 0,18 % (< al 1% luego cumple con las especificaciones de la RFE 1ª Ed).

e) Dureza o resistencia a la fractura



- Fig. 51 -

$$D = 85,5 \pm 11,6 \text{ N} \quad (D_{\text{máx}} = 102,5 \text{ N} \quad D_{\text{mín}} = 73,5 \text{ N})$$

f) Tiempo de disgregación en HCl 0,1N

$$t_d = 1,92 \pm 0,34 \text{ min}$$

g) Velocidad de disolución

INH cedida a los 45 min. (%)					
103,4	103,6	105,0	98,4	106,6	104,2

- Tabla LXXXII -

$$\% \text{ medio } (\pm \text{ intervalo de confianza } 95\%) = 103,54 \pm 3,19$$

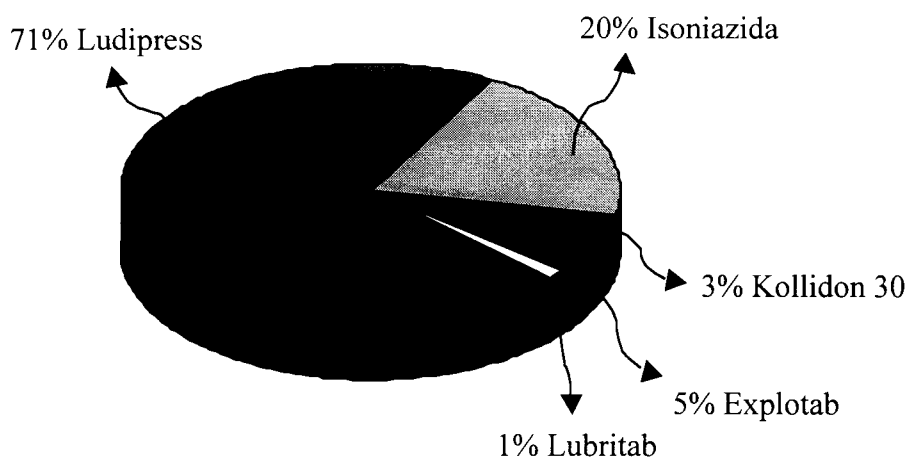
IV.4.9.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

Mezcla con una S_e muy pequeña ya que la fracción mayoritaria es la de 0,025 cm con el 55% de la muestra. La proporción de finos es muy pequeña. Con una densidad real media y una humedad elevada, posee una compresibilidad excelente y unas buenas propiedades dinámicas. Tras la compactación, presenta una baja capacidad de expansión.

Los comprimidos presentan una muy buena uniformidad de masa y con poca variación. Por su parte, la dureza es correcta aunque la variabilidad es importante. Además existe una ligera hipodosificación. Todos estos resultados muestran la dificultad de mezclado como consecuencia de la aparición de cargas electrostáticas entre las partículas. Se han detectado problemas de adherencias a los punzones.

IV.4.10. FÓRMULA C-3B

IV.4.10.1) COMPOSICIÓN



- Fig. 52 -

Rendimiento del proceso de obtención de la mezcla pulverulenta: 98,98%.

IV.4.10.2) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE LA MEZCLA PULVERULENTA

• PROPIEDADES DINÁMICAS

En la siguiente tabla se recoge el tiempo (t) que tarda en caer libremente la cantidad de mezcla pulverulenta especificada en la descripción teórica del ensayo, así como las dimensiones, altura (h) y diámetros (d), de los conos formados. Por otra parte, se incluyen los parámetros calculados a partir de dichos resultados, velocidad de deslizamiento (v_{des}) y ángulo de reposo (α):

t (s)	h (cm)	d ₁ (cm)	d ₂ (cm)
2,43	2,2	8,9	8,9
2,35	2,2	8,8	8,8
2,28	2,3	8,9	8,8
2,38	2,2	8,8	9,0
2,34	2,3	8,5	8,9
2,37	2,2	8,9	8,9

$v_{des} = 12,73 \pm 0,31 \text{ g/s}$
$\alpha = 26,8 \pm 0,8^\circ$

- Tabla LXXXIII-

• **PROPIEDADES ESTÁTICAS**

Densidades

$d_{\text{real}}: 1,450 \pm 0,002 \text{ g/ml}$

$d_{\text{ap}}: 0,532 \text{ g/ml}$

$d_{\text{ap. apelmazada}}: 0,625 \text{ g/ml}$

Indice de Hausner: 1,175

Indice de Carr: 14,89 %

Humedad: $5,12 \pm 1,12 \%$

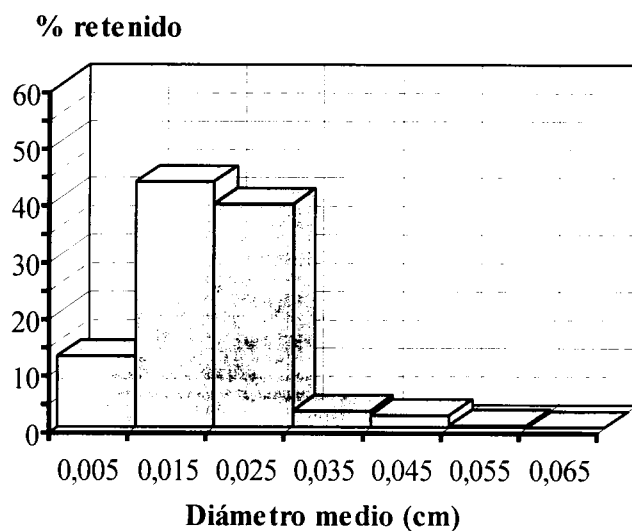
- Tabla LXXXIV -

Distribución granulométrica:

Diámetro (mm)	D medio (cm)	% ret.	N	Nd	Nd ²	Nd ³
0,710	0,590	0,065	0,00	0,0	0,0	0,0
0,590	0,500	0,055	0,20	1627,3	88,7	4,8
0,500	0,400	0,045	1,91	27607,6	1242,3	55,9
0,400	0,300	0,035	2,91	89396,9	3128,9	109,5
0,300	0,200	0,025	39,30	3312881,5	82822,0	2070,6
0,200	0,100	0,015	43,42	16945306,1	254179,6	3812,7
0,100	0,000	0,005	12,26	129185518,5	645927,6	3229,6
Sumat.=			149562337,9	987389,1	9283,1	131,7

- Tabla LXXXV -

Representación gráfica de los resultados:



- Fig. 53 -

$d_{v/s} = 0,01419 \text{ cm}$	$S_e = 291,621 \text{ cm}^2/\text{g}$
--------------------------------	---------------------------------------

IV.4.10.3) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE COMPRIMIDOS

a) Aspecto y dimensiones

- ✓ *Uniformidad de color*: Todas las muestras presentan un color uniforme.
- ✓ *Textura y biselado*: Existen unidades con algunas imperfecciones
- ✓ *Brillo*: Más destacado en el bisel y canto de los comprimidos.

Altura (mm)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Diámetro (mm)
3,31	12,05	3,43	12,02
3,41	12,01	3,34	12,01
3,37	12,01	3,40	12,03
3,44	12,03	3,40	12,04
3,47	12,05	3,39	12,01
Altura media (\pm intervalo de confianza 95%)= 3,40 \pm 0,04 mm			
Diámetro medio (\pm intervalo de confianza 95%)= 12,03 \pm 0,01 mm			

- Tabla LXXXVI -

b) Uniformidad de masa

Peso (mg)	Desv (%)	Peso (mg)	Desv (%)
451,8	-1,52	461,1	0,51
455,1	-0,80	464,4	1,23
459,6	0,18	457,7	-0,23
462,9	0,90	456,4	-0,52
459,6	0,18	459,6	0,18
454,4	-0,95	458,3	-0,10
456,1	-0,58	462,0	0,70
464,5	1,25	454,5	-0,93
462,8	0,88	458,3	-0,10
459,7	0,20	456,6	-0,47

- Tabla LXXXVII Pesos y desviaciones respecto del peso medio-

Peso medio (\pm intervalo de confianza 95%)	458,8 \pm 1,7 mg
Unidades fuera del intervalo \pm 5% [481,7 \leftrightarrow 435,8]	0
Unidades fuera del intervalo \pm 10% [504,6 \leftrightarrow 412,9]	0

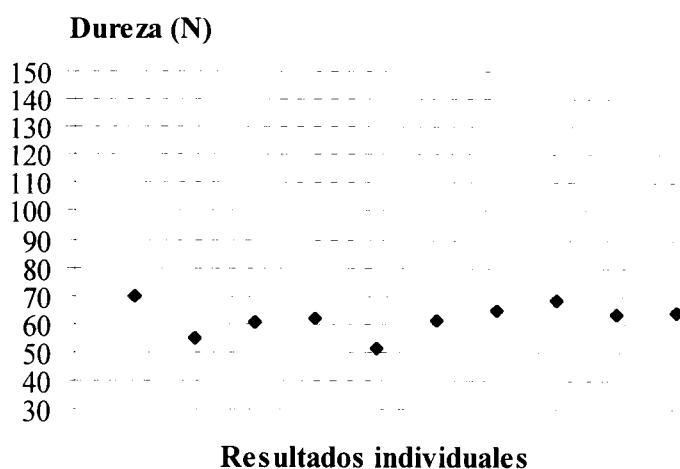
c) Porcentaje de dosificación

Dosis media (siendo 20 % el valor teórico): 19,64 \pm 0,89 % (todos los comprimidos evaluados se encuentran dentro de los márgenes aconsejados por la RFE 1ªEd)

d) Friabilidad

Porcentaje de masa perdida por rozamiento: 0,24 % (< al 1% luego cumple con las especificaciones de la RFE 1ª Ed).

e) Dureza o resistencia a la fractura



- Fig. 54 -

$$D = 62,0 \pm 4,3 \text{ N } (D_{\text{máx}} = 70,1 \text{ N } D_{\text{mín}} = 51,1 \text{ N})$$

f) Tiempo de disgregación en HCl 0,1N

$$t_d = 1,87 \pm 0,14 \text{ min}$$

g) Velocidad de disolución

INH cedida a los 45 min. (%)					
101,5	102,6	96,3	104,8	100,0	107,2

- Tabla LXXXVIII -

$$\% \text{ medio } (\pm \text{ intervalo de confianza } 95\%) = 102,06 \pm 4,36$$

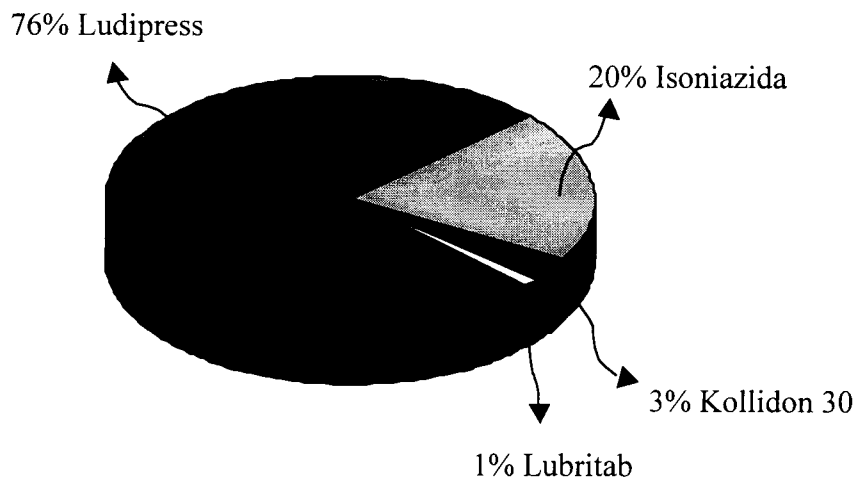
IV.4.10.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

Mezcla pulverulenta de S_e próxima a $300 \text{ cm}^2/\text{g}$ en donde las fracciones mayoritarias son $0,015 \text{ cm}$ (45%) y $0,025 \text{ cm}$ (40%). La humedad ronda el 5% y los valores de compresibilidad son excelentes, así como su reología. Por otra parte presenta una escasa expansión diametral y ciertas cargas electrostáticas como consecuencia del rozamiento durante el mezclado.

Los comprimidos presentan una reducida variabilidad en todos los parámetros evaluados, cumpliendo de manera satisfactoria con todos los requisitos de los códigos oficiales. Durante la compresión, se observaron algunos problemas de adherencias a los punzones.

IV.4.11. FÓRMULA H-3A

IV.4.11.1) COMPOSICIÓN



- Fig. 55 -

Rendimiento del proceso de obtención de la mezcla pulverulenta: 93,53%.

IV.4.11.2) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE LA MEZCLA PULVERULENTA

- PROPIEDADES DINÁMICAS

En la siguiente tabla se recoge el tiempo (t) que tarda en caer libremente la cantidad de mezcla pulverulenta especificada en la descripción teórica del ensayo, así como las dimensiones, altura (h) y diámetros (d), de los conos formados. Por otra parte, se incluyen los parámetros calculados a partir de dichos resultados, velocidad de deslizamiento (v_{des}) y ángulo de reposo (α):

t (s)	h (cm)	d ₁ (cm)	d ₂ (cm)
3,47	3,3	9,5	8,9
3,51	3,2	9,6	9,1
3,31	3,1	9,5	9,0
3,48	3,1	9,4	9,2
3,96	3,0	9,4	9,4
2,93	3,1	9,2	9,4
$v_{des} = 8,78 \pm 1,00 \text{ g/s}$			
$\alpha = 34,0 \pm 1,2^\circ$			

- Tabla LXXXIX -

• **PROPIEDADES ESTÁTICAS**

Densidades

$d_{\text{real}}: 1,459 \pm 0,006 \text{ g/ml}$

$d_{\text{ap}}: 0,340 \text{ g/ml}$

$d_{\text{ap. apelmazada}}: 0,450 \text{ g/ml}$

Indice de Hausner: 1,325

Indice de Carr: 24,53 %

Humedad: $5,04 \pm 0,09 \%$

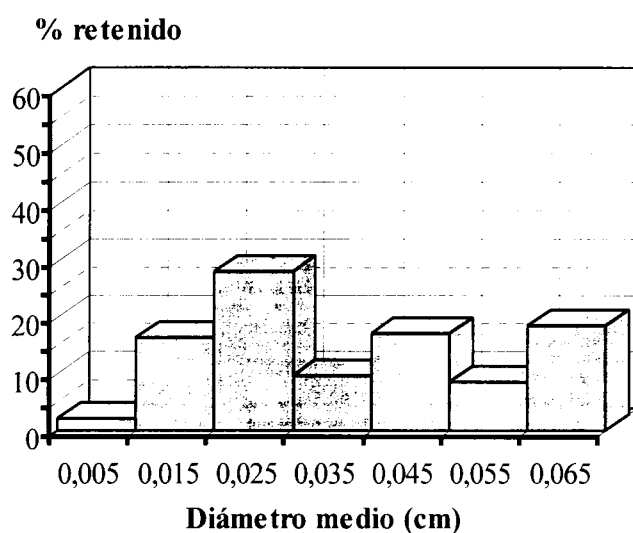
- Tabla XC -

Distribución granulométrica:

Diámetro (mm)	D medio (cm)	% ret.	N	Nd	Nd²	Nd³
0,710	0,590	0,065	18,38	87549,6	5690,7	369,9
0,590	0,500	0,055	8,39	67798,6	3695,0	201,4
0,500	0,400	0,045	17,18	246623,3	11098,0	499,4
0,400	0,300	0,035	9,49	289541,4	10133,9	354,7
0,300	0,200	0,025	28,37	2375132,4	59378,3	1484,5
0,200	0,100	0,015	16,28	6309996,9	94650,0	1419,7
0,100	0,000	0,005	1,90	19883466,9	99417,3	497,1
Sumat.=			29260109,1	284063,3	4826,7	130,8

- Tabla XCI -

Representación gráfica de los resultados:



- Fig. 56 -

$d_{v/s} = 0,02710 \text{ cm}$	$S_e = 151,716 \text{ cm}^2/\text{g}$
--------------------------------	---------------------------------------

IV.4.11.3) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE COMPRIMIDOS

a) Aspecto y dimensiones

- ✓ *Uniformidad de color:* Correcta en todas las unidades evaluadas
- ✓ *Textura y biselado:* Correcta, sin imperfecciones
- ✓ *Brillo:* Las superficies son mates mientras que el canto presenta brillo.

Altura (mm)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Diámetro (mm)
3,45	12,07	3,39	12,06
3,35	12,02	3,37	12,01
3,47	12,06	3,41	12,03
3,43	12,03	3,40	12,05
3,43	12,02	3,42	12,04
Altura media (\pm intervalo de confianza 95%)= 3,41 \pm 0,03 mm			
Diámetro medio (\pm intervalo de confianza 95%)= 12,04 \pm 0,02 mm			

- Tabla XCII -

b) Uniformidad de masa

Peso (mg)	Desv (%)	Peso (mg)	Desv (%)
458,2	-0,33	473,9	3,08
439,5	-4,40	452,8	-1,51
464,4	1,02	439,9	-4,31
475,1	3,35	452,8	-1,51
477,8	3,93	476,7	3,69
450,1	-2,09	456,3	-0,74
466,1	1,39	463,8	0,89
470,3	2,30	461,7	0,43
455,1	-1,00	437,2	-4,90
452,5	-1,57	470,2	2,28

- Tabla XCIII Pesos y desviaciones respecto del peso medio-

Peso medio (\pm intervalo de confianza 95%)	459,7 \pm 6,0 mg
Unidades fuera del intervalo \pm 5% [482,7 \leftrightarrow 436,7]	0
Unidades fuera del intervalo \pm 10% [505,7 \leftrightarrow 413,7]	0

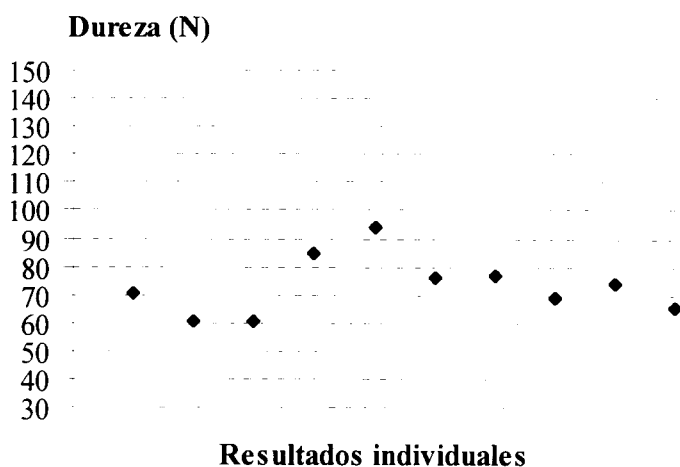
c) Porcentaje de dosificación

Dosis media (siendo 20 % el valor teórico): 20,56 \pm 0,69 % (todos los comprimidos evaluados se encuentran dentro de los márgenes aconsejados por la RFE 1ª Ed)

d) Friabilidad

Porcentaje de masa perdida por rozamiento: 0,11 % (< al 1% luego cumple con las especificaciones de la RFE 1ª Ed).

e) Dureza o resistencia a la fractura



- Fig. 57 -

$$D = 73,2 \pm 7,8 \text{ N} \quad (D_{\text{máx}} = 93,6 \text{ N} \quad D_{\text{mín}} = 60,3 \text{ N})$$

f) Tiempo de disgregación en HCl 0,1N

$$t_d = 4,20 \pm 0,69 \text{ min}$$

g) Velocidad de disolución

INH cedida a los 45 min. (%)					
103,5	102,9	103,9	101,1	109,7	106,3

- Tabla XCIV -

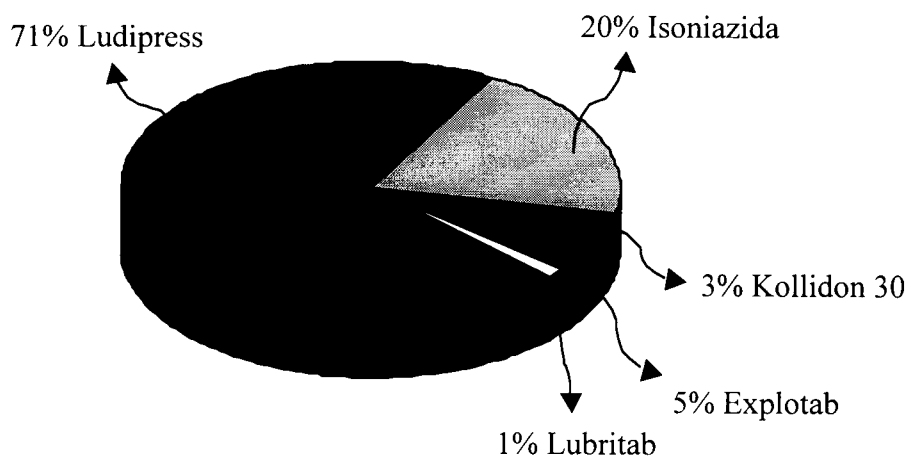
$$\% \text{ medio } (\pm \text{ intervalo de confianza } 95\%) = 104,56 \pm 3,46$$

IV.4.11.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

Mezcla con una S_e muy pequeña y elevado $d_{v/s}$ sin que destaque una fracción mayoritaria. Por lo tanto la distribución de campana de Gauss obtenida resulta muy achatada. Con una humedad del 5%, una buena compresibilidad y una densidad real media, las propiedades dinámicas son correctas y la capacidad de expansión moderada. Debido a la heterogeneidad de la distribución granulométrica obtenida, así como a la aparición de cargas electrostáticas, el llenado volumétrico de la matriz ha sido muy problemático, lo cual se traduce en la variabilidad de algunos parámetros de los comprimidos, si bien los resultados medios obtenidos son correctos.

IV.4.12. FÓRMULA H-3B

IV.4.12.1) COMPOSICIÓN



- Fig. 58 -

Rendimiento del proceso de obtención de la mezcla pulverulenta: 94,78%.

IV.4.12.2) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE LA MEZCLA PULVERULENTA

- PROPIEDADES DINÁMICAS

En la siguiente tabla se recoge el tiempo (t) que tarda en caer libremente la cantidad de mezcla pulverulenta especificada en la descripción teórica del ensayo, así como las dimensiones, altura (h) y diámetros (d), de los conos formados. Por otra parte, se incluyen los parámetros calculados a partir de dichos resultados, velocidad de deslizamiento (v_{des}) y ángulo de reposo (α):

t (s)	h (cm)	d ₁ (cm)	d ₂ (cm)
3,66	3,0	9,1	9,3
3,88	3,2	9,0	9,0
3,82	3,2	8,9	9,2
3,64	3,2	9,3	9,0
3,71	3,2	9,1	9,3
3,74	3,2	9,0	9,2
$v_{des} = 8,02 \pm 0,23 \text{ g/s}$			
$\alpha = 34,8 \pm 1,0^\circ$			

- Tabla XCV -

• **PROPIEDADES ESTÁTICAS**

Densidades

d_{real} : $1,453 \pm 0,023$ g/ml

d_{ap} : 0,321 g/ml

$d_{\text{ap. apelmazada}}$: 0,419 g/ml

Indice de Hausner: 1,302

Indice de Carr: 23,21 %

Humedad: $4,54 \pm 1,49$ %

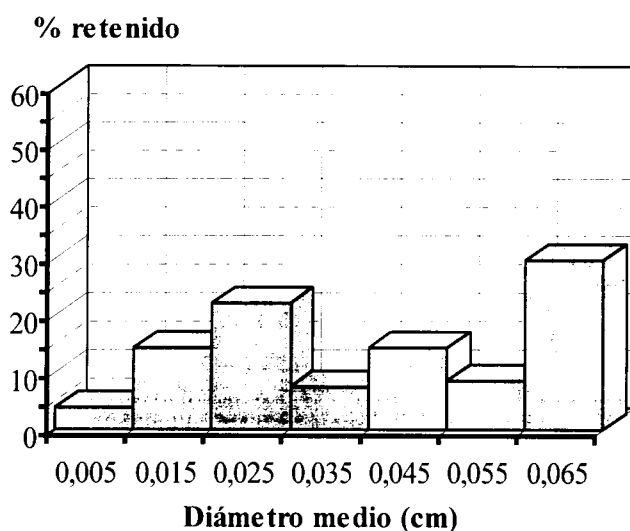
- Tabla XCVI -

Distribución granulométrica:

Diámetro (mm)	D medio (cm)	% ret.	N	Nd	Nd²	Nd³
0,710	0,590	0,065	141768,8	9215,0	599,0	38,9
0,590	0,500	0,055	68612,5	3739,4	203,8	11,1
0,500	0,400	0,045	204970,9	9223,7	415,1	18,7
0,400	0,300	0,035	222570,8	7790,0	272,6	9,5
0,300	0,200	0,025	1865011,1	46625,3	1165,6	29,1
0,200	0,100	0,015	5573161,4	83597,4	1254,0	18,8
0,100	0,000	0,005	41851287,4	209256,4	1046,3	5,2
Sumat.=			49927383,0	369447,2	4956,4	131,4

- Tabla XCVII -

Representación gráfica de los resultados:



- Fig. 59 -

$d_{v/s}$ = 0,02652 cm	S_e = 155,700 cm ² /g
--	--

IV.4.12.3) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE COMPRIMIDOS

a) Aspecto y dimensiones

- ✓ *Uniformidad de color:* Existe gran uniformidad en este parámetro.
- ✓ *Textura y biselado:* Sin imperfecciones
- ✓ *Brillo:* Carecen de brillo.

Altura (mm)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Diámetro (mm)
3,32	12,02	3,30	12,08
3,40	12,03	3,32	12,05
3,36	12,04	3,29	12,03
3,29	12,03	3,34	12,09
3,32	12,09	3,31	12,05
Altura media (\pm intervalo de confianza 95%)= 3,33 \pm 0,03 mm			
Diámetro medio (\pm intervalo de confianza 95%)= 12,05 \pm 0,02 mm			

- Tabla XCVIII -

b) Uniformidad de masa

Peso (mg)	Desv (%)	Peso (mg)	Desv (%)
445,2	-0,61	432,4	-3,47
434,9	-2,91	456,9	2,00
444,1	-0,86	442,6	-1,19
477,9	6,69	425,1	-5,10
474,7	5,97	431,9	-3,58
462,8	3,32	459,6	2,60
457,6	2,16	426,5	-4,79
446,6	-0,30	455,2	1,62
445,0	-0,66	460,0	2,69
443,1	-1,08	436,8	-2,49

- Tabla XCIX Pesos y desviaciones respecto del peso medio-

Peso medio (\pm intervalo de confianza 95%)	447,9 \pm 7,1 mg
Unidades fuera del intervalo \pm 5% [470,3 \leftrightarrow 425,5]	3
Unidades fuera del intervalo \pm 10% [492,7 \leftrightarrow 403,2]	0

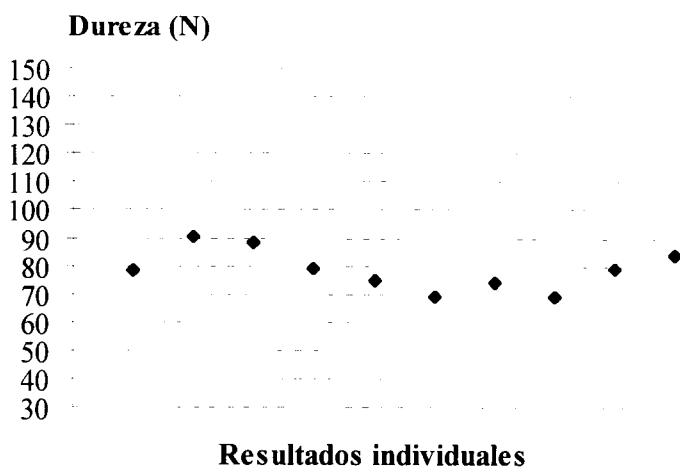
c) Porcentaje de dosificación

Dosis media (siendo 20 % el valor teórico): 20,61 \pm 1,55 % (todos los comprimidos evaluados se encuentran dentro de los márgenes aconsejados por la RFE 1ªEd)

d) Friabilidad

Porcentaje de masa perdida por rozamiento: 0,21 % (< al 1% luego cumple con las especificaciones de la RFE 1ª Ed).

e) Dureza o resistencia a la fractura



- Fig. 60 -

$$D = 78,5 \pm 5,6 \text{ N } (D_{\text{máx}} = 90,2 \text{ N } D_{\text{min}} = 68,7 \text{ N})$$

f) Tiempo de disgregación en HCl 0,1N

$$t_d = 5,09 \pm 0,44 \text{ min}$$

g) Velocidad de disolución

INH cedida a los 45 min. (%)					
101,0	103,6	102,8	102,7	100,0	107,9

- Tabla C -

$$\% \text{ medio } (\pm \text{ intervalo de confianza } 95\%) = 103,02 \pm 3,15$$

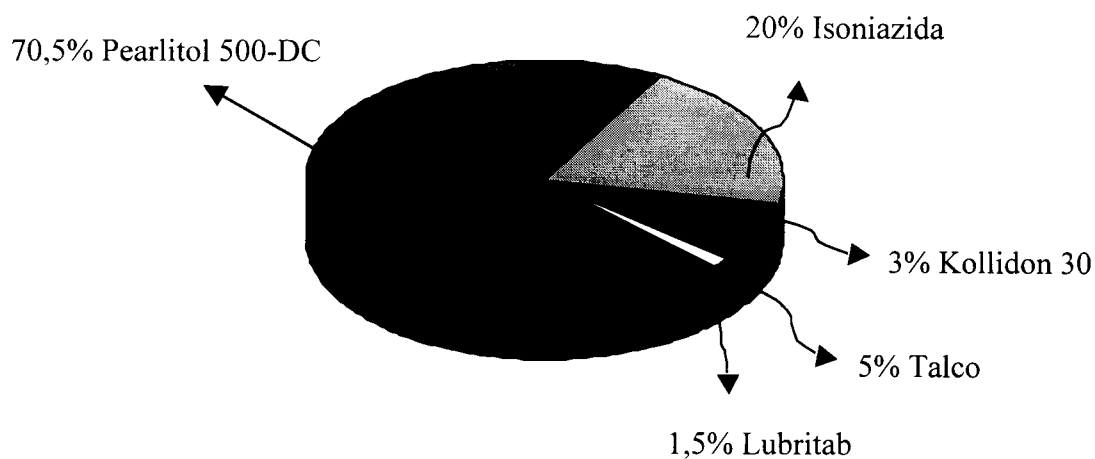
IV.4.12.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

Según la distribución granulométrica obtenida, se observan dos fracciones mayoritarias 0,025 cm (20%) y 0,065 cm (30%). Esta variabilidad, a pesar de una buena compresibilidad y unas aceptables propiedades dinámicas, repercute en desviaciones notables sobre el peso medio de los comprimidos evaluados, hasta tal punto, que no cumple con los requisitos de la farmacopea. Esto podría haberse evitado realizando una selección de fracciones previa a la compresión, la cual, no se llevó a cabo, por lo ajustado de los lotes elaborados.

El resto de los parámetros evaluados muestran una importante variabilidad aunque los resultados medios son muy ajustados a lo deseado.

IV.4.13. FÓRMULA C-4A

IV.4.13.1) COMPOSICIÓN



- Fig. 61 -

Rendimiento del proceso de obtención de la mezcla pulverulenta: 99,65%.

IV.4.13.2) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE LA MEZCLA PULVERULENTA

• PROPIEDADES DINÁMICAS

En la siguiente tabla se recoge el tiempo (t) que tarda en caer libremente la cantidad de mezcla pulverulenta especificada en la descripción teórica del ensayo, así como las dimensiones, altura (h) y diámetros (d), de los conos formados. Por otra parte, se incluyen los parámetros calculados a partir de dichos resultados, velocidad de deslizamiento (v_{des}) y ángulo de reposo (α):

t (s)	h (cm)	d ₁ (cm)	d ₂ (cm)
1,69	2,0	8,3	8,5
2,00	2,1	7,8	8,5
1,91	2,1	8,3	8,3
1,84	2,0	8,3	8,2
2,03	2,1	8,2	8,3
1,91	2,0	8,3	8,3
$v_{des} = 15,87 \pm 1,23 \text{ g/s}$			
$\alpha = 26,4 \pm 0,9^\circ$			

- Tabla CI -

• **PROPIEDADES ESTÁTICAS**

Densidades

d_{real} : $1,479 \pm 0,008$ g/ml

d_{ap} : 0,643 g/ml

$d_{\text{ap. apelmazada}}$: 0,818 g/ml

Indice de Hausner: 1,273

Indice de Carr: 21,43 %

Humedad: $1,05 \pm 0,15$ %

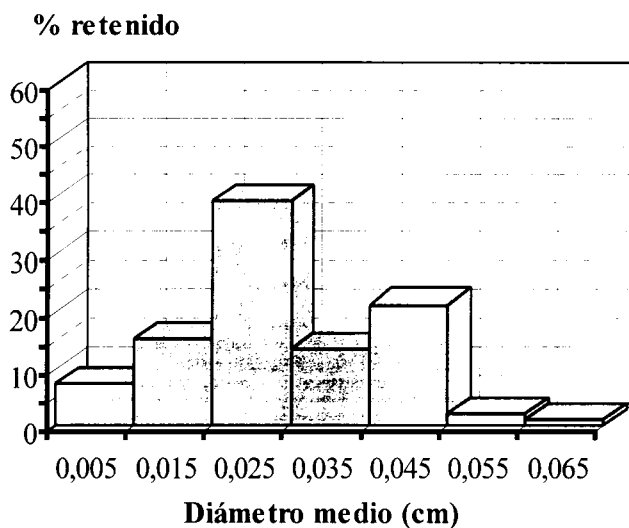
- Tabla CII -

Distribución granulométrica:

Diámetro (mm)	D medio (cm)	% ret.	N	Nd	Nd ²	Nd ³
0,710	0,590	0,065	1,12	5266,4	342,3	22,3
0,590	0,500	0,055	2,04	16273,2	886,9	48,3
0,500	0,400	0,045	21,22	300705,3	13531,7	608,9
0,400	0,300	0,035	13,57	408704,0	14304,6	500,7
0,300	0,200	0,025	39,29	3247096,6	81177,4	2029,4
0,200	0,100	0,015	15,31	5857801,0	87867,0	1318,0
0,100	0,000	0,005	7,45	76962552,6	384812,8	1924,1
Sumat.=			86798399,1	582922,8	6451,7	129,1

- Tabla CIII-

Representación gráfica de los resultados:



- Fig. 62 -

$d_{v/s}$ = 0,02002 cm	S_e = 202,728 cm ² /g
--	--

IV.4.13.3) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE COMPRIMIDOS

a) Aspecto y dimensiones

- ✓ *Uniformidad de color:* Correcta en todas las unidades evaluadas
- ✓ *Textura y biselado:* Correcta, sin imperfecciones
- ✓ *Brillo:* Las superficies son mates mientras que el canto presenta brillo.

Altura (mm)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Diámetro (mm)
3,09	12,03	3,19	12,10
2,95	12,02	3,12	12,06
3,69	12,50	3,18	12,08
3,82	12,60	3,29	12,03
3,13	12,04	3,16	12,01
Altura media (\pm intervalo de confianza 95%)= $3,26 \pm 0,21$ mm			
Diámetro medio (\pm intervalo de confianza 95%)= $12,15 \pm 0,16$ mm			

- Tabla CIV -

b) Uniformidad de masa

Peso (mg)	Desv (%)	Peso (mg)	Desv (%)
450,9	-1,79	458,2	-0,20
434,8	-5,30	461,4	0,49
461,6	0,54	460,1	0,21
466,7	1,65	458,2	-0,20
465,5	1,39	449,5	-2,10
467,5	1,82	459,7	0,12
461,8	0,58	453,7	-1,18
464,5	1,17	462,1	0,65
463,7	1,00	461,9	0,60
461,0	0,41	459,8	0,15

- Tabla CV Pesos y desviaciones respecto del peso medio-

Peso medio (\pm intervalo de confianza 95%)	459,1 \pm 3,6 mg
Unidades fuera del intervalo \pm 5% [482,1 \leftrightarrow 436,2]	1
Unidades fuera del intervalo \pm 10% [505,0 \leftrightarrow 413,2]	0

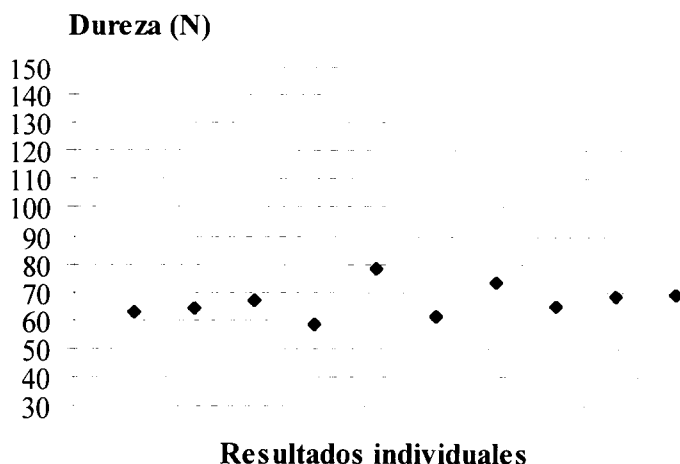
c) Porcentaje de dosificación

Dosis media (siendo 20 % el valor teórico): $20,49 \pm 1,67$ % (todos los comprimidos evaluados se encuentran dentro de los márgenes aconsejados por la RFE 1ªEd)

d) Friabilidad

Porcentaje de masa perdida por rozamiento: 0,14 % (< al 1% luego cumple con las especificaciones de la RFE 1ª Ed).

e) Dureza o resistencia a la fractura



- Fig. 63 -

$$D = 66,8 \pm 4,5 \text{ N } (D_{\text{máx}} = 78,6 \text{ N } D_{\text{mín}} = 58,4 \text{ N})$$

f) Tiempo de disgregación en HCl 0,1N

$$t_d = 5,10 \pm 1,01 \text{ min}$$

g) Velocidad de disolución

INH cedida a los 45 min. (%)					
93,7	104,0	99,1	91,7	105,5	103,1

- Tabla CVI -

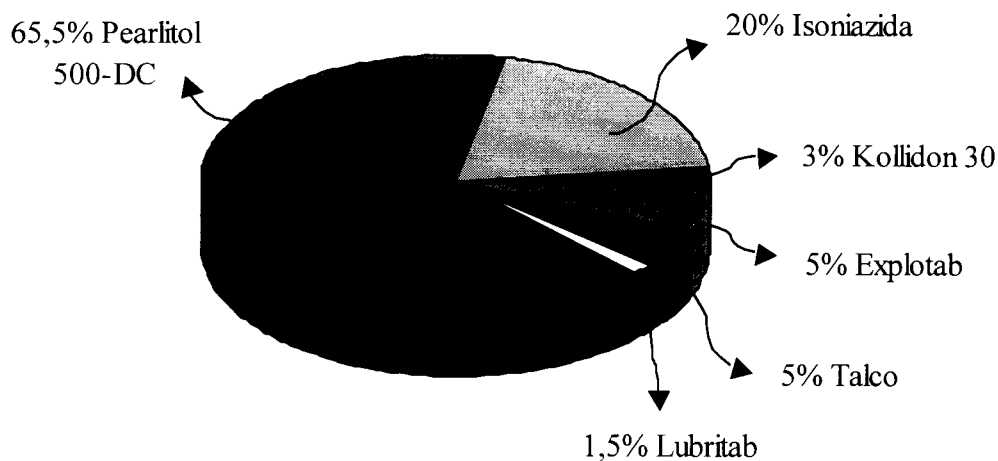
$$\% \text{ medio } (\pm \text{ intervalo de confianza } 95\%) = 99,52 \pm 6,60$$

IV.4.13.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

La distribución granulométrica obtenida presenta forma de campana de Gauss; la fracción mayoritaria es la de 0,025 cm (40%). Es de destacar la bajísima humedad que presentan las mezclas que incorporan este tipo de diluyentes. Con una elevada DACA y una buena capacidad de compactación junto a unas buenas propiedades reológicas, la mezcla presenta gran capacidad de expansión diametral. Los comprimidos obtenidos presentan una baja variabilidad y unos valores medios de dureza, uniformidad de masa y dosificación muy ajustados. La disgregación se produce en poco más de 5 minutos.

IV.4.14. FÓRMULA C-4B

IV.4.14.1) COMPOSICIÓN



- Fig. 64 -

Rendimiento del proceso de obtención de la mezcla pulverulenta: 99,49%.

IV.4.14.2) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE LA MEZCLA PULVERULENTA

• PROPIEDADES DINÁMICAS

En la siguiente tabla se recoge el tiempo (t) que tarda en caer libremente la cantidad de mezcla pulverulenta especificada en la descripción teórica del ensayo, así como las dimensiones, altura (h) y diámetros (d), de los conos formados. Por otra parte, se incluyen los parámetros calculados a partir de dichos resultados, velocidad de deslizamiento (v_{des}) y ángulo de reposo (α):

t (s)	h (cm)	d ₁ (cm)	d ₂ (cm)
2,02	2,0	8,0	8,2
1,94	2,0	8,0	8,1
1,97	2,1	8,5	7,8
1,88	2,0	8,1	7,8
1,93	2,0	8,0	8,2
1,90	2,1	8,1	8,2
$v_{des} = 15,47 \pm 0,46 \text{ g/s}$			
$\alpha = 26,7 \pm 0,5^\circ$			

- Tabla CVII -

• **PROPIEDADES ESTÁTICAS**

Densidades

d_{real} : $1,488 \pm 0,003$ g/ml

d_{ap} : 0,643 g/ml

$d_{\text{ap. apelmazada}}$: 0,857 g/ml

Indice de Hausner: 1,333

Indice de Carr: 25,00 %

Humedad: $1,42 \pm 0,31$ %

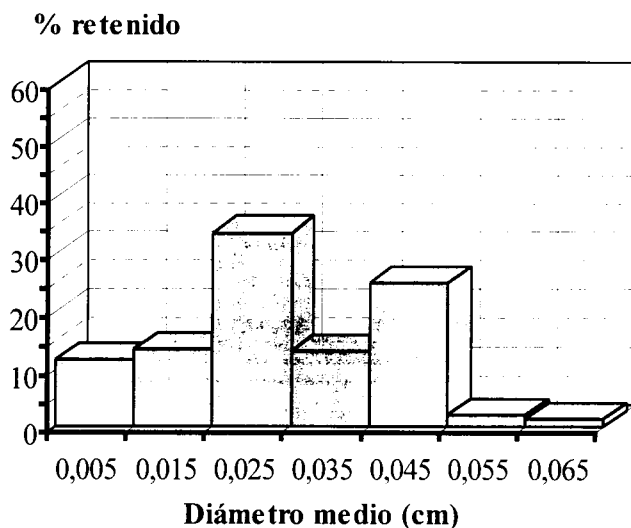
- Tabla CVIII -

Distribución granulométrica:

Diámetro (mm)	D medio (cm)	% ret.	N	Nd	Nd²	Nd³
0,710	0,590	0,065	1,21	5655,1	367,6	23,9
0,590	0,500	0,055	2,01	15936,9	868,6	47,3
0,500	0,400	0,045	24,82	349593,0	15731,7	707,9
0,400	0,300	0,035	13,07	391264,0	13694,2	479,3
0,300	0,200	0,025	33,77	2774019,3	69350,5	1733,8
0,200	0,100	0,015	13,57	5160651,3	77409,8	1161,1
0,100	0,000	0,005	11,56	118698783,4	593493,9	2967,5
Sumat.=			127395903,1	770916,2	7120,8	128,4

- Tabla CIX -

Representación gráfica de los resultados:



- Fig. 65 -

$d_{v/s}$ = 0,01803 cm	S_e = 223,758 cm ² /g
--	--

IV.4.14.3) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE COMPRIMIDOS

a) Aspecto y dimensiones

- ✓ *Uniformidad de color:* Existe gran homogeneidad en este parámetro
- ✓ *Textura y biselado:* Correcta, sin imperfecciones
- ✓ *Brillo:* Mas acentuado en el canto y bisel que en las superficies horizontales.

Altura (mm)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Diámetro (mm)
3,20	12,08	3,09	12,02
2,99	12,01	2,98	12,07
3,07	12,04	3,00	12,03
3,05	12,01	3,05	12,03
3,04	12,02	2,80	12,03
Altura media (\pm intervalo de confianza 95%)= 3,05 \pm 0,05 mm			
Diámetro medio (\pm intervalo de confianza 95%)= 12,03 \pm 0,02 mm			

- Tabla CX -

b) Uniformidad de masa

Peso (mg)	Desv (%)	Peso (mg)	Desv (%)
461,0	1,13	461,7	1,28
449,4	-1,41	453,8	-0,45
460,5	1,02	458,2	0,52
459,3	0,76	455,1	-0,16
462,3	1,41	451,8	-0,89
466,8	2,40	451,4	-0,98
450,5	-1,17	448,2	-1,68
456,9	0,23	457,9	0,45
455,5	-0,08	453,1	-0,60
454,4	-0,32	449,2	-1,46

- Tabla CXI Pesos y desviaciones respecto del peso medio-

Peso medio (\pm intervalo de confianza 95%)	455,9 \pm 2,4 mg
Unidades fuera del intervalo \pm 5% [478,6 \leftrightarrow 433,1]	0
Unidades fuera del intervalo \pm 10% [501,4 \leftrightarrow 410,3]	0

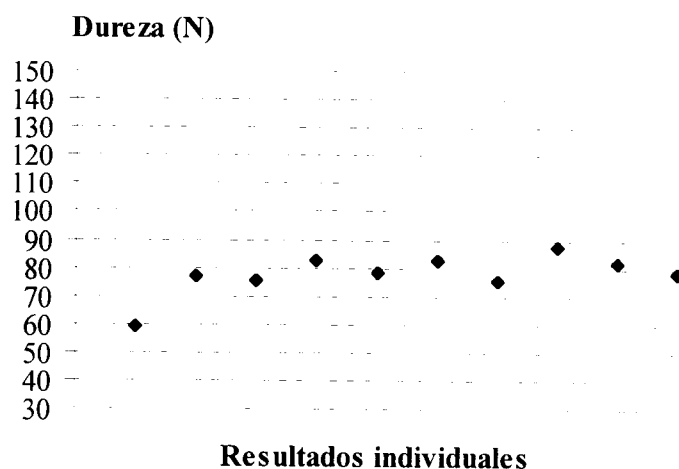
c) Porcentaje de dosificación

Dosis media (siendo 20 % el valor teórico): 19,55 \pm 0,56 % (todos los comprimidos evaluados se encuentran dentro de los márgenes aconsejados por la RFE 1ªEd)

d) Friabilidad

Porcentaje de masa perdida por rozamiento: 0,20 % (< al 1% luego cumple con las especificaciones de la RFE 1ª Ed).

e) Dureza o resistencia a la fractura



- Fig. 66 -

$$D = 77,8 \pm 5,8 \text{ N} \quad (D_{\text{máx}} = 87,7 \text{ N} \quad D_{\text{mín}} = 58,8 \text{ N})$$

f) Tiempo de disgregación en HCl 0,1N

$$t_d = 0,99 \pm 0,15 \text{ min}$$

g) Velocidad de disolución

INH cedida a los 45 min. (%)					
102,3	100,1	95,9	106,5	100,2	107,8

- Tabla CXII -

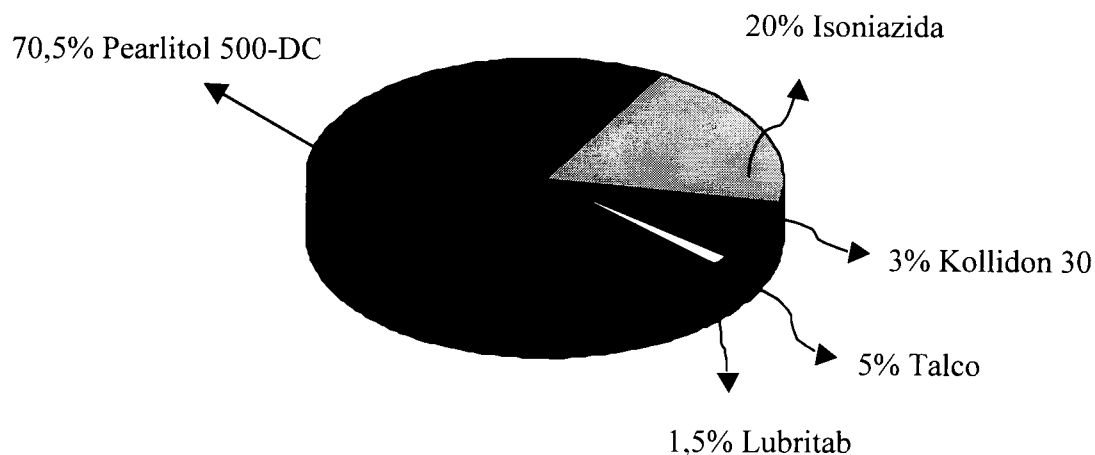
$$\% \text{ medio } (\pm \text{ intervalo de confianza } 95\%) = 102,13 \pm 5,10$$

IV.4.14.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

La distribución granulométrica obtenida presenta forma de campana de Gauss; la fracción mayoritaria es la de 0,025 cm (35%). Es de destacar la bajísima humedad que presentan las mezclas que incorporan este tipo de diluyentes, si bien, es ligeramente superior a la obtenida en la formulación A sin disgregante. Con una elevada DACA, la mezcla posee una buena capacidad de compactación junto a unas buenas propiedades reológicas. Los comprimidos obtenidos presentan una baja variabilidad y unos valores medios de dureza, uniformidad de masa y dosificación muy ajustados. La disgregación se produce en 1 minuto.

IV.4.15. FÓRMULA H-4A

IV.4.15.1) COMPOSICIÓN



- Fig. 67 -

Rendimiento del proceso de obtención de la mezcla pulverulenta: 93,94 %.

IV.4.15.2) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE LA MEZCLA PULVERULENTE

- **PROPIEDADES DINÁMICAS**

En la siguiente tabla se recoge el tiempo (t) que tarda en caer libremente la cantidad de mezcla pulverulenta especificada en la descripción teórica del ensayo, así como las dimensiones, altura (h) y diámetros (d), de los conos formados. Por otra parte, se incluyen los parámetros calculados a partir de dichos resultados, velocidad de deslizamiento (v_{des}) y ángulo de reposo (α):

t (s)	h (cm)	d ₁ (cm)	d ₂ (cm)
4,11	3,3	9,0	9,5
4,13	3,2	9,1	9,2
4,26	3,3	9,3	9,3
3,68	3,3	9,0	9,5
4,19	3,2	9,0	9,7
4,17	3,3	9,3	9,4
$v_{des} = 7,35 \pm 0,46 \text{ g/s}$			
$\alpha = 35,2 \pm 0,5^\circ$			

- Tabla CXIII -

• **PROPIEDADES ESTÁTICAS**

Densidades

d_{real} : $1,476 \pm 0,009$ g/ml

d_{ap} : 0,340 g/ml

$d_{\text{ap. apelmazada}}$: 0,439 g/ml

Indice de Hausner: 1,293

Indice de Carr: 22,64 %

Humedad: $1,05 \pm 0,17$ %

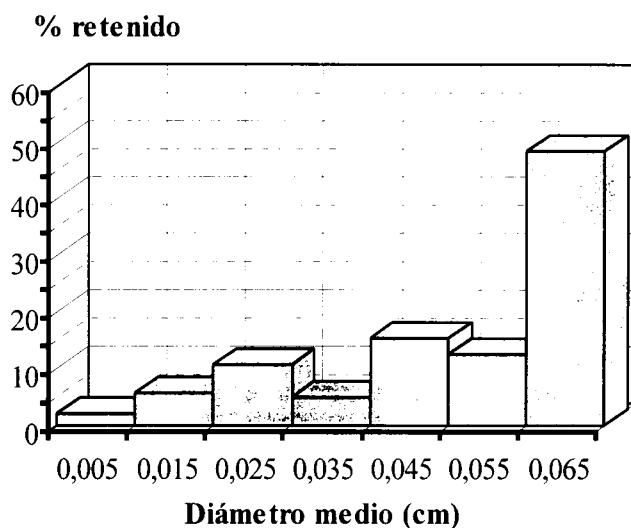
- Tabla CXIV -

Distribución granulométrica:

Diámetro (mm)	D medio (cm)	% ret.	N	Nd	Nd²	Nd³
0,710	0,590	0,065	48,60	228987,2	14884,2	967,5
0,590	0,500	0,055	12,60	100715,4	5489,0	299,2
0,500	0,400	0,045	15,30	217254,6	9776,5	439,9
0,400	0,300	0,035	4,90	147879,2	5175,8	181,2
0,300	0,200	0,025	10,70	886091,9	22152,3	553,8
0,200	0,100	0,015	5,70	2185325,3	32779,9	491,7
0,100	0,000	0,005	2,20	22773390,2	113867,0	569,3
Sumat.=			26539643,8	204124,5	3502,6	129,4

- Tabla CXV -

Representación gráfica de los resultados:



- Fig. 68 -

$d_{v/s}$ = 0,03694 cm	S_e = 110,012 cm ² /g
--	--

IV.4.15.3) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE COMPRIMIDOS

a) Aspecto y dimensiones

- ✓ *Uniformidad de color*: Existe gran homogeneidad en las unidades evaluadas
- ✓ *Textura y biselado*: Sin imperfecciones
- ✓ *Brillo*: Se observa brillo en el canto de los comprimidos evaluados.

Altura (mm)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Diámetro (mm)
3,22	12,00	3,26	12,31
3,26	12,01	3,16	12,19
3,22	12,09	3,19	12,17
3,19	12,07	3,22	12,21
3,19	12,01	3,19	12,08
Altura media (\pm intervalo de confianza 95%)= 3,21 \pm 0,02 mm			
Diámetro medio (\pm intervalo de confianza 95%)= 12,11 \pm 0,08 mm			

- Tabla CXVI -

b) Uniformidad de masa

Peso (mg)	Desv (%)	Peso (mg)	Desv (%)
438,2	-1,40	440,8	-0,82
449,7	1,18	440,0	-1,00
433,2	-2,53	460,9	3,70
439,0	-1,22	470,9	5,95
447,4	0,67	457,4	2,92
439,1	-1,20	457,2	2,87
453,2	1,97	440,1	-0,98
433,1	-2,55	434,9	-2,15
430,4	-3,16	439,7	-1,07
441,4	-0,68	442,1	-0,53

- Tabla CXVII Pesos y desviaciones respecto del peso medio-

Peso medio (\pm intervalo de confianza 95%)	444,4 \pm 5,1 mg
Unidades fuera del intervalo \pm 5% [466,7 \leftrightarrow 422,2]	1
Unidades fuera del intervalo \pm 10% [488,9 \leftrightarrow 400,0]	0

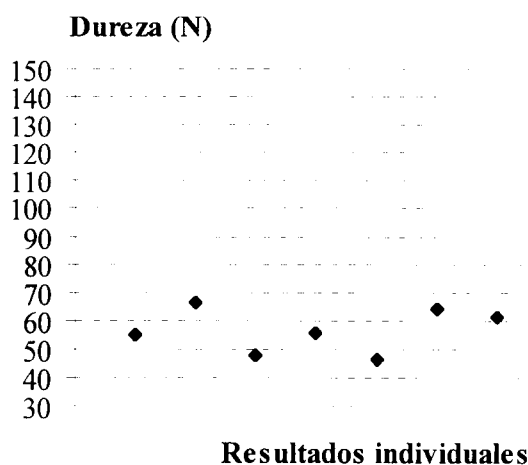
c) Porcentaje de dosificación

Dosis media (siendo 20 % el valor teórico): 20,90 \pm 0,74 % (todos los comprimidos evaluados se encuentran dentro de los márgenes aconsejados por la RFE 1ªEd)

d) Friabilidad

Porcentaje de masa perdida por rozamiento: 0,18 % (< al 1% luego cumple con las especificaciones de la RFE 1ª Ed).

e) Dureza o resistencia a la fractura



- Fig. 69 -

$$D = 58,0 \pm 5,2 \text{ N } (D_{\text{máx}} = 66,2 \text{ N } D_{\text{mín}} = 46,3 \text{ N})$$

f) Tiempo de disgregación en HCl 0,1N

$$t_d = 5,53 \pm 2,72 \text{ min}$$

g) Velocidad de disolución

INH cedida a los 45 min. (%)					
101,2	100,4	99,8	103,8	105,0	100,9

- Tabla CXVIII -

$$\% \text{ medio } (\pm \text{ intervalo de confianza } 95\%) = 101,87 \pm 2,39$$

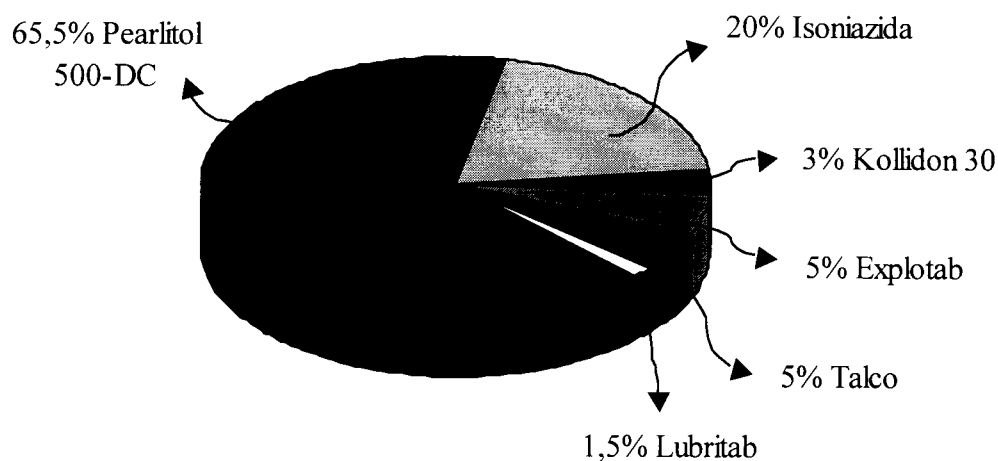
IV.4.15.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

La distribución granulométrica se encuentra claramente desplazada hacia la derecha, siendo la fracción caracterizada con mayor diámetro medio de partícula (0,065 cm) la que contiene alrededor de un 50%, lo cual se traduce en una S_e muy reducida. Con una humedad muy baja (similar a su homóloga de compresión directa) y buena capacidad de compactación, la mezcla presenta unas propiedades reológicas aceptables y una elevada capacidad de expansión diametral.

Los comprimidos, que disgregan en algo más de 5 minutos, no presentan demasiada variabilidad y los resultados medios resultan correctos y ajustados.

IV.4.16. FÓRMULA H-4B

IV.4.16.1) COMPOSICIÓN



- Fig. 70 -

Rendimiento del proceso de obtención de la mezcla pulverulenta: 97,32 %.

IV.4.16.2) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE LA MEZCLA PULVERULENTE

• PROPIEDADES DINÁMICAS

En la siguiente tabla se recoge el tiempo (t) que tarda en caer libremente la cantidad de mezcla pulverulenta especificada en la descripción teórica del ensayo, así como las dimensiones, altura (h) y diámetros (d), de los conos formados. Por otra parte, se incluyen los parámetros calculados a partir de dichos resultados, velocidad de deslizamiento (v_{des}) y ángulo de reposo (α):

t (s)	h (cm)	d ₁ (cm)	d ₂ (cm)
3,63	3,2	8,9	9,2
3,61	3,2	9,3	8,9
3,90	3,2	9,0	9,1
3,59	3,2	9,0	9,2
3,85	3,2	8,9	9,1
3,68	3,2	9,1	9,0

$v_{des} = 8,09 \pm 0,33 \text{ g/s}$

$\alpha = 35,2 \pm 0,1^\circ$

- Tabla CXIX -

• **PROPIEDADES ESTÁTICAS**

Densidades

d_{real} : $1,487 \pm 0,002$ g/ml

d_{ap} : 0,333 g/ml

$d_{\text{ap. apelmazada}}$: 0,439 g/ml

Indice de Hausner: 1,317

Indice de Carr: 24,07 %

Humedad: $1,57 \pm 1,17$ %

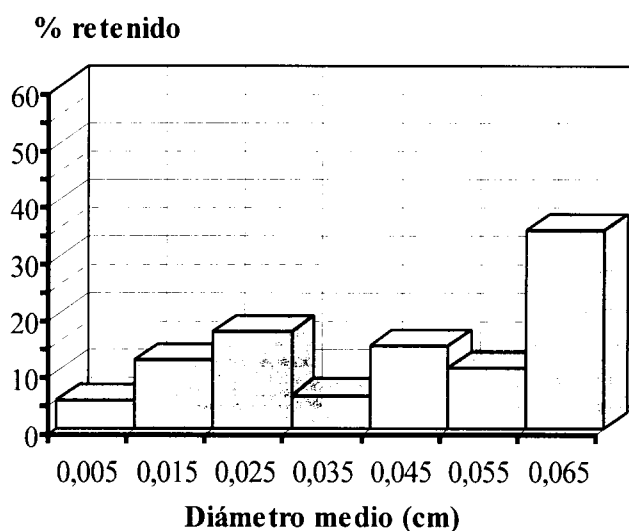
- Tabla CXX -

Distribución granulométrica:

Diámetro (mm)	D medio (cm)	% ret.	N	Nd	Nd²	Nd³
0,710	0,590	0,065	163501,5	10627,6	690,8	44,9
0,590	0,500	0,055	84816,2	4622,5	251,9	13,7
0,500	0,400	0,045	207049,7	9317,2	419,3	18,9
0,400	0,300	0,035	173446,2	6070,6	212,5	7,4
0,300	0,200	0,025	1395751,4	34893,8	872,3	21,8
0,200	0,100	0,015	4600901,5	69013,5	1035,2	15,5
0,100	0,000	0,005	49319837,1	246599,2	1233,0	6,2
Sumat.=			55945303,6	381144,4	4715,0	128,4

- Tabla CXXI -

Representación gráfica de los resultados:



- Fig. 71 -

$d_{v/s}$ = 0,02724 cm	S_e = 148,124 cm ² /g
--	--

IV.4.16.3) CARACTERIZACIÓN FARMACOTÉCNICA DE COMPRIMIDOS

a) Aspecto y dimensiones

- ✓ *Uniformidad de color:* Correcta intra e inter comprimidos.
- ✓ *Textura y biselado:* Correcta, sin imperfecciones
- ✓ *Brillo:* Mas acentuado en el canto y bisel que en las superficies horizontales.

Altura (mm)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Diámetro (mm)
3,07	12,00	3,21	12,08
3,23	12,03	3,18	12,06
3,26	12,01	3,19	12,09
3,46	12,24	3,15	12,18
3,26	12,03	3,18	12,15
Altura media (\pm intervalo de confianza 95%)= $3,22 \pm 0,08$ mm			
Diámetro medio (\pm intervalo de confianza 95%)= $12,09 \pm 0,06$ mm			

- Tabla CXXII -

b) Uniformidad de masa

Peso (mg)	Desv (%)	Peso (mg)	Desv (%)
433,4	-6,66	467,0	0,58
479,4	3,25	433,4	-6,66
479,6	3,29	458,7	-1,21
477,9	2,93	479,4	3,25
483,9	4,22	442,4	-4,72
476,0	2,52	471,7	1,59
462,2	-0,45	476,4	2,60
463,6	-0,15	482,2	3,85
435,0	-6,31	478,6	3,08
449,5	-3,19	455,9	-1,81

- Tabla CXXIII Pesos y desviaciones respecto del peso medio-

Peso medio (\pm intervalo de confianza 95%)	464,3 \pm 8,3 mg
Unidades fuera del intervalo \pm 5% [487,5 \leftrightarrow 441,1]	3
Unidades fuera del intervalo \pm 10% [510,7 \leftrightarrow 417,9]	0

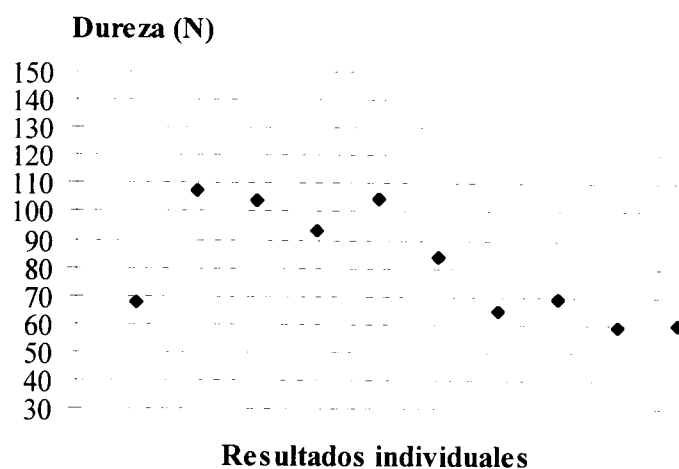
c) Porcentaje de dosificación

Dosis media (siendo 20 % el valor teórico): $20,16 \pm 1,16$ % (todos los comprimidos evaluados se encuentran dentro de los márgenes aconsejados por la RFE 1ªEd)

d) Friabilidad

Porcentaje de masa perdida por rozamiento: 0,13 % (< al 1% luego cumple con las especificaciones de la RFE 1ª Ed).

e) Dureza o resistencia a la fractura



- Fig. 72 -

$$D = 81,3 \pm 14,7 \text{ N } (D_{\text{máx}} = 107,5 \text{ N } D_{\text{mín}} = 58,9 \text{ N})$$

f) Tiempo de disgregación en HCl 0,1N

$$t_d = 4,20 \pm 2,69 \text{ min}$$

g) Velocidad de disolución

INH cedida a los 45 min. (%)					
100,0	100,2	103,7	94,5	102,9	98,8

- Tabla CXXIV -

$$\% \text{ medio } (\pm \text{ intervalo de confianza } 95\%) = 100,02 \pm 3,76$$

IV.4.16.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

La distribución granulométrica obtenida presenta forma de campana de Gauss achatada, cuyo centro corresponde a la fracción de 0,025 cm de diámetro medio (20%). La fracción mayoritaria corresponda a la de 0,065 cm (35%). Esta heterogeneidad unido a sus valores discretos de capacidad de compactación y propiedades dinámicas, hacen que las variabilidades en los parámetros evaluados en los comprimidos sean en algunos casos críticos. De esta manera, no cumple con los requisitos especificados en el ensayo de uniformidad de masa. Las variaciones de dureza y disgregación, pueden ser un serio problema a la hora de definir un comportamiento típico a la formulación.

IV.4.17.

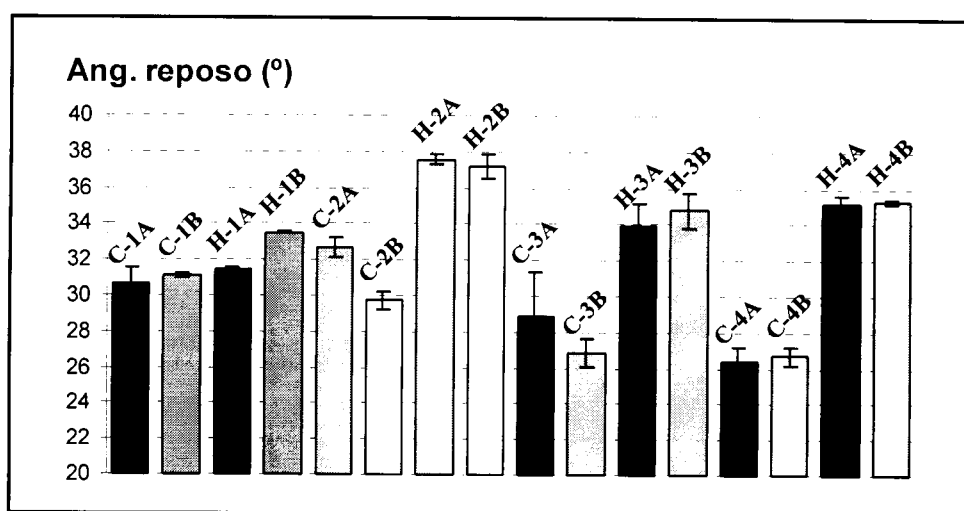
ANÁLISIS COMPARATIVO DE RESULTADOS **(ESTUDIOS FARMACOTÉCNICOS)**

IV.4.17.1) INTRODUCCIÓN

En función del planteamiento y posterior desarrollo del presente trabajo experimental y del objetivo propuesto en el presente capítulo, se han seleccionado algunos de los parámetros más representativos, tanto a nivel de mezcla pulverulenta como a nivel de comprimidos.

IV.4.17.2) PROPIEDADES DINÁMICAS

En el siguiente gráfico se representan los resultados medios y el intervalo de variación de ángulo de reposo obtenidos para cada una de las formulaciones elaboradas:



- Fig. 73 -

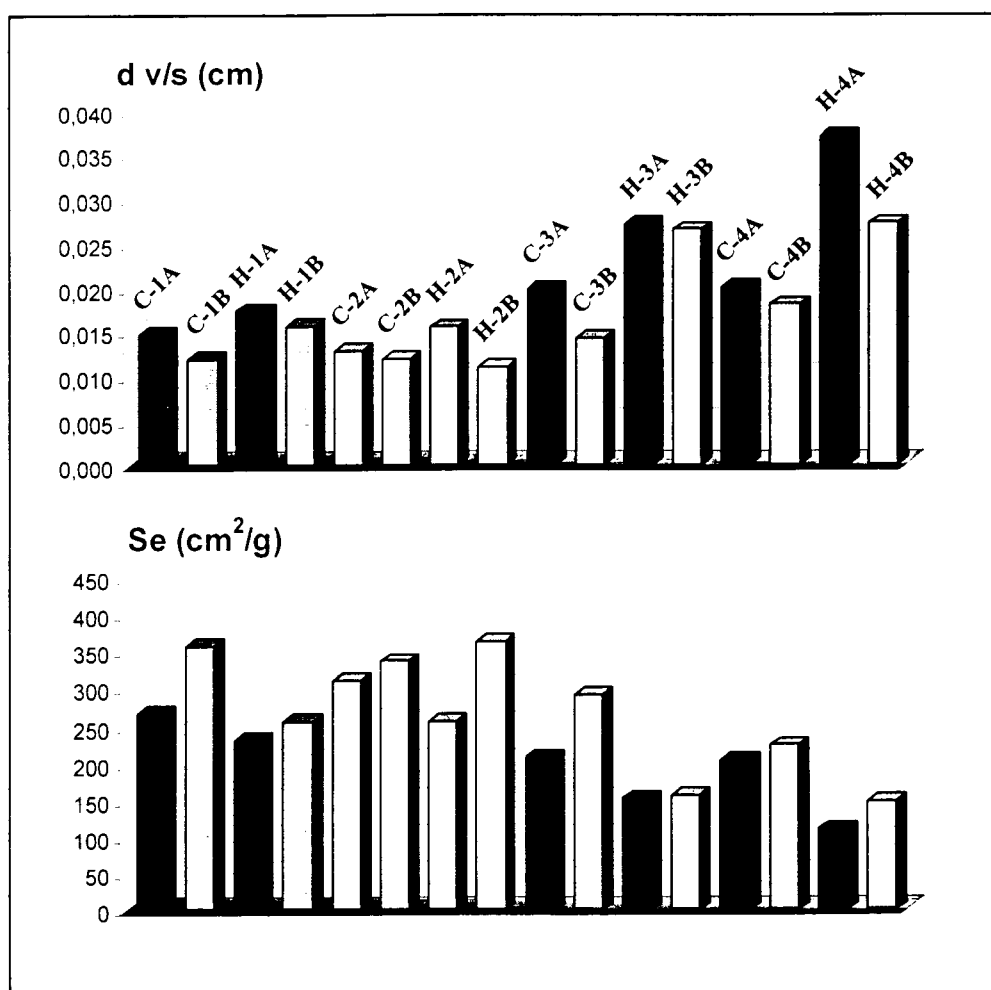
Desde un punto de vista tecnológico, las mezclas, con unas densidades reales muy similares como se recoge en los capítulos anteriores, poseen unas propiedades reológicas particulares. De esta manera, las formulaciones elaboradas con manitol muestran una excelente capacidad de flujo (fórmulas C-4A y C-4B). Entre las formulaciones con lactosa, aquellas elaboradas con el diluyente constituido por lactosa, povidona y crospovidona (fórmulas 3) muestran los mejores resultados, si bien, la variabilidad es en algunos casos elevada.

En todos los casos, al granular (fórmulas H) se disminuye la capacidad de flujo y en algunos casos de manera notable. La incorporación del agente superdisgregante no repercute de manera significativa en las propiedades reológicas. En ninguna formulación se obtienen resultados críticos en este parámetro.

IV.4.17.3) PROPIEDADES ESTÁTICAS

Las distribuciones granulométricas obtenidas en formulaciones elaboradas con lactosa o sus derivados como diluyentes, poseen forma de campana de Gauss claramente desplazada hacia las fracciones de menor diámetro, siendo la fracción predominante aquella cuyo diámetro medio es 0,015 cm. Las formulaciones cuyo excipiente principal es manitol poseen distribuciones de pesos más homogéneas, destacando como fracción mayoritaria la de 0,025 cm.

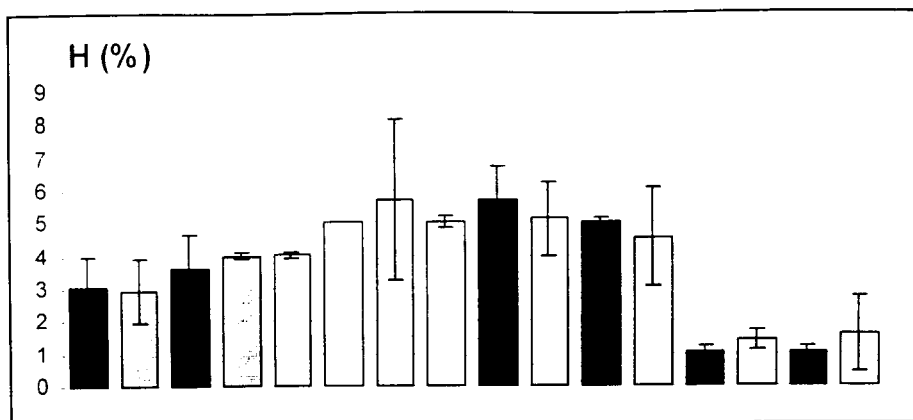
Como puede observarse en el siguiente gráfico, la incorporación de un agente disgregante produce aumentos significativos de los valores de superficie específica (S_e).



- Fig. 74 -

Por otra parte, (Fig. 74) las mezclas elaboradas con derivados de lactosa poseen un contenido en humedad muy superior a los obtenidos con manitol según el siguiente orden:

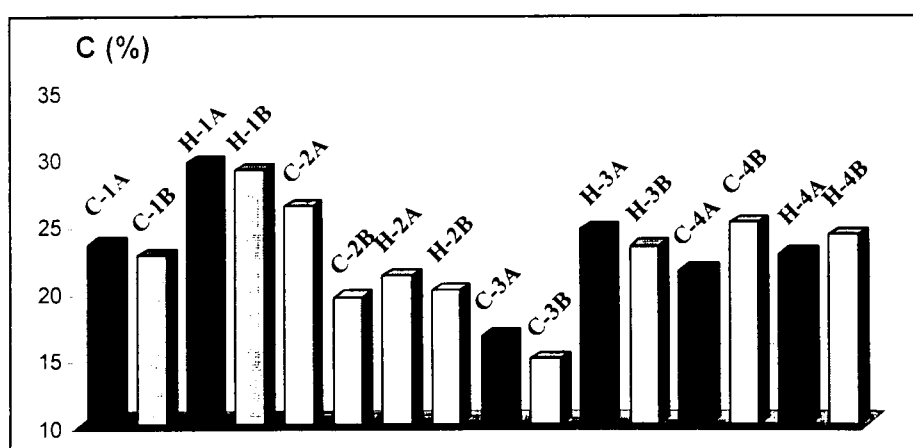
Fórmulas 3 > Fórmulas 2 > Fórmulas 1 >> Fórmulas 4



- Fig. 75 -

Por su parte, las fórmulas granuladas que como era de esperar poseen una menor S_e que sus homólogas de compresión directa, presentan una humedad similar a éstas.

Con respecto a la capacidad de compactación, (Fig. 75) la lactosa-povidona-crospovidona confiere a la mezcla una excelente compresibilidad, mientras que en el caso de la lactosa-celulosa los resultados son notablemente inferiores. La granulación, debido a las características que confiere a la mezcla pulverulenta, repercute de manera negativa en determinadas formulaciones. El papel del disgregante es contradictorio pues en las formulaciones elaboradas con lactosa monohidratada o derivados favorece la capacidad de compactación de la mezcla pulverulenta, mientras que cuando el excipiente principal es el manitol el resultado es justo lo contrario. Esta diferencia podría explicarse si consideramos al Pearlitol® como un granulado con una superficie regular y no demasiada rugosidad donde la presencia de un polvo fino actuaría como una excesiva lubricación. En los otros casos, con partículas más rugosas, el disgregante favorece el acoplamiento entre las mismas.



- Fig. 76 -

IV.4.17.4) COMPRIMIDOS

En la siguiente tabla se recogen de manera comparativa los valores resultantes para los parámetros estudiados en comprimidos (media \pm desviación estándar). En color se destacan los ensayos con límites especificados en los códigos oficiales:

FORMULAS 1:	C-1A	C-1B	H-1A	H-1B
Altura (mm)	3,13 \pm 0,13	3,26 \pm 0,18	3,30 \pm 0,08	3,30 \pm 0,05
Diámetro (mm)	12,06 \pm 0,02	12,13 \pm 0,09	12,07 \pm 0,03	12,10 \pm 0,05
Peso medio (mg)	450,9 \pm 3,6	455,0 \pm 3,5	464,4 \pm 6,3	464,8 \pm 4,7
% dosificación	19,81 \pm 0,99	21,11 \pm 0,70	20,51 \pm 0,81	20,77 \pm 2,79
Friabilidad (%)	0,22	0,17	0,16	0,22
Dureza (N)	74,8 \pm 5,6	54,1 \pm 5,8	125,5 \pm 17,5	88,0 \pm 14,3
Disgregación (min)	6,20 \pm 0,54	0,71 \pm 0,14	6,86 \pm 1,68	1,97 \pm 0,20
Disolución (% 45')	100,88 \pm 1,51	103,42 \pm 1,58	102,76 \pm 1,98	104,38 \pm 5,91
FORMULAS 2:	C-2A	C-2B	H-2A	H-2B
Altura (mm)	3,43 \pm 0,04	3,39 \pm 0,04	3,33 \pm 0,04	3,45 \pm 0,02
Diámetro (mm)	12,07 \pm 0,02	12,08 \pm 0,01	12,08 \pm 0,02	12,10 \pm 0,01
Peso medio (mg)	459,1 \pm 5,0	447,4 \pm 4,1	455,3 \pm 4,6	451,4 \pm 4,9
% dosificación	20,44 \pm 0,80	20,82 \pm 0,79	20,93 \pm 2,10	21,23 \pm 0,95
Friabilidad (%)	0,08	0,53	0,11	0,32
Dureza (N)	68,2 \pm 5,6	63,5 \pm 4,2	76,4 \pm 4,9	59,6 \pm 3,5
Disgregación (min)	0,35 \pm 0,06	0,36 \pm 0,04	0,49 \pm 0,08	0,46 \pm 0,03
Disolución (% 45')	102,61 \pm 2,60	104,12 \pm 2,24	102,01 \pm 4,49	105,29 \pm 3,94
FORMULAS 3:	C-3A	C-3B	H-3A	H-3B
Altura (mm)	3,28 \pm 0,03	3,40 \pm 0,04	3,41 \pm 0,03	3,33 \pm 0,03
Diámetro (mm)	12,02 \pm 0,01	12,03 \pm 0,01	12,04 \pm 0,02	12,05 \pm 0,02
Peso medio (mg)	448,0 \pm 4,3	458,8 \pm 1,7	459,7 \pm 6,0	447,9 \pm 7,1
% dosificación	18,93 \pm 2,81	19,64 \pm 0,89	20,56 \pm 0,69	20,61 \pm 1,55
Friabilidad (%)	0,18	0,24	0,11	0,21
Dureza (N)	85,5 \pm 11,6	62,0 \pm 4,3	73,2 \pm 7,8	78,5 \pm 5,6
Disgregación (min)	1,92 \pm 0,34	1,87 \pm 0,14	4,20 \pm 0,69	5,09 \pm 0,44
Disolución (% 45')	103,54 \pm 3,19	102,06 \pm 4,36	104,56 \pm 3,46	103,02 \pm 3,15
FORMULAS 4:	C-4A	C-4B	H-4A	H-4B
Altura (mm)	3,26 \pm 0,21	3,05 \pm 0,05	3,21 \pm 0,02	3,22 \pm 0,08
Diámetro (mm)	12,15 \pm 0,16	12,03 \pm 0,02	12,11 \pm 0,08	12,09 \pm 0,06
Peso medio (mg)	459,1 \pm 3,6	455,9 \pm 2,4	444,4 \pm 5,1	464,3 \pm 8,3
% dosificación	20,49 \pm 1,67	19,55 \pm 0,56	20,90 \pm 0,74	20,16 \pm 1,16
Friabilidad (%)	0,14	0,20	0,18	0,13
Dureza (N)	66,8 \pm 4,5	77,8 \pm 5,8	58,0 \pm 5,2	81,3 \pm 14,7
Disgregación (min)	5,10 \pm 1,01	0,99 \pm 0,15	5,53 \pm 2,72	4,20 \pm 2,69
Disolución (% 45')	99,52 \pm 6,60	102,13 \pm 5,10	101,87 \pm 2,39	100,02 \pm 3,76

CLAVE: ■ NO CUMPLE ■ CUMPLE CON DIFICULTAD ■ CUMPLE

OBSERVACIONES

En función de las alturas y diámetros obtenidos pueden apreciarse diferentes comportamientos físicos en el proceso de compresión en las mezclas pulverulentas en función de la naturaleza del diluyente empleado. La incorporación del agente disgregante se traduce en incrementos del carácter elástico de las formulaciones.

El ensayo de uniformidad de masa es en el que se han detectado más problemas para cumplir con las indicaciones de la farmacopea. En este sentido, la gran variabilidad obtenida en las formulaciones H-3B y H-4B, hace que aparezcan numerosas unidades en el intervalo comprendido entre un 5%-10% del peso medio, con lo que deberían ser rechazadas. Los comprimidos elaborados a partir de lactosa-celulosa como diluyente presentan los resultados de masa media más próximos al valor fijado inicialmente.

Con respecto a la dosificación de las formulaciones puede observarse que el intervalo de variación en todos los casos incluye el valor teórico propuesto del 20% del peso total. Por otra parte, todas las formulaciones evaluadas cumplen con los requisitos de desviación con respecto al resultado medio propuesto en la farmacopea.

Todas las formulaciones poseen una friabilidad muy por debajo del 1%.

El estudio comparativo de los valores de resistencia a la fractura muestra que las formulaciones H-1 así como la C-3A presentan durezas especialmente elevadas, lo que es más destacable en la formulación H-1A, mientras que en el lado opuesto aparece la formulación C-1B. Debido a la facilidad con la que los comprimidos elaborados a partir de lactosa monohidrato adquieren dureza, es en las formulaciones 1 donde las variaciones son más importantes. La incorporación del agente disgregante se traduce en disminuciones en este parámetro cuando el diluyente es lactosa o sus derivados, e incrementos cuando se incorpora manitol. Estos resultados parecen contradecir los resultados obtenidos de índice de Carr en las mezclas pulverulentas. Esta paradoja puede explicarse considerando que la elaboración de comprimidos no se ha llevado a cabo a una misma presión de compactación, variándose dicha presión entre formulaciones con el fin de obtener formulaciones tecnológicamente aceptables.

Con respecto a la capacidad de disgregación, todos los comprimidos se desmoronan en menos de 10 minutos, presentando más dificultades aquellos elaborados a partir de lactosa monohidrato como excipiente principal. Puede observarse también que las fórmulas granuladas poseen unas propiedades similares a sus homólogas de compresión directa salvo en las formulaciones que incluyen lactosa-povidona-crospovidona. Como era de esperar, la incorporación del agente superdisgregante se traduce en notables reducciones

del tiempo de disgregación en todas las formulaciones, si bien, las elaboradas mediante granulación húmeda el disgregante se muestra menos eficaz, debido posiblemente a que la incorporación del agua durante el proceso de elaboración hace que el disgregante actúe en ese momento perdiendo parte de su potencia y así sólo actúe el disgregante extragranular con plena eficacia. Hay que destacar la disgregación de los comprimidos de las fórmulas 2 elaborados con lactosa-celactosa, donde el rápido desmoronamiento de la estructura (alrededor de medio minuto) hace que no se aprecien diferencias entre las variantes tecnológicas ensayadas.

Todas las fórmulas cumplen con el ensayo de disolución propuesto por la farmacopea de los Estados Unidos (USP 24) para comprimidos de isoniazida.

IV.4.17.5) CONCLUSIONES PARCIALES

De todo lo expuesto y como posible extrapolación a un proceso industrial podríamos decir que en función de las propiedades evaluadas las formulaciones elaboradas con manitol son las más inertes desde un punto de vista de estabilidad físico-químico. La mayor S_e de las formulaciones elaboradas a partir de lactosa monohidrato o lactosa-celulosa, así como la elevada humedad de las formulaciones que incorporan lactosa-povidona-crospovidona, incrementarían a priori el riesgo de inestabilidad. La incorporación de un disgregante repercutiría negativamente en dicho proceso al incrementar significativamente la superficie específica y la higroscopicidad, mientras que la granulación húmeda, como alternativa a la compresión directa, permitiría obtener fórmulas más estables.

Las variaciones observadas en algunas formulaciones especialmente en el ensayo de uniformidad de masa, podrían solventarse realizando una preselección de los granulados y una posible regranulación de los finos previa a la compresión, por lo que se ha decidido no desestimar ningún diseño farmacotécnico, aunque seleccionaríamos como más idónea la formulación **C-4B** ya que los comprimidos obtenidos son los que más se ajustan en los diferentes parámetros tecnológicos a los valores inicialmente establecidos.

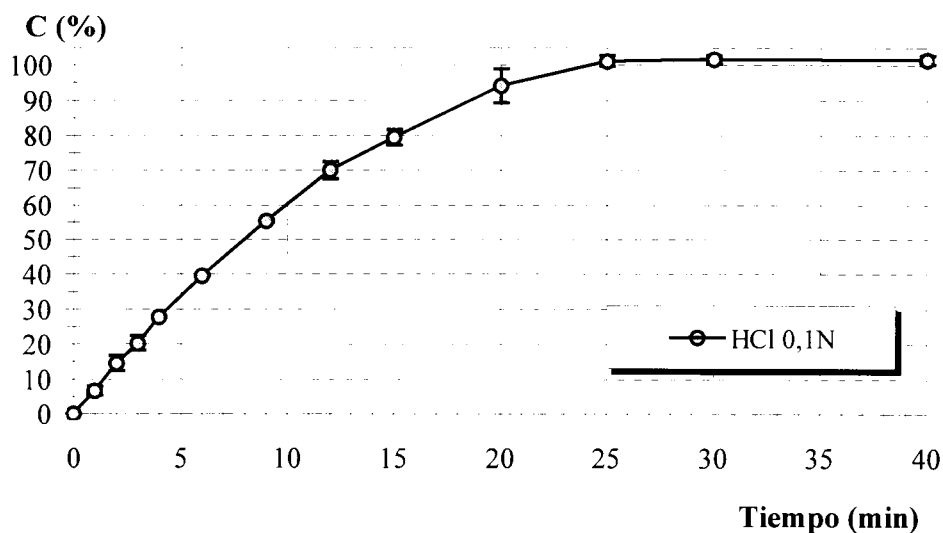
IV.5.

INTERACCIÓN IN VITRO CON ANTIÁCIDOS COMERCIALES

IV.5.1. FÓRMULA C-1A

IV.5.1.1) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN HCl 0,1N.

PERFIL DE REFERENCIA Fórmula C-1A



- Fig. 77 -

pH del medio: 0,91

- **AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir del perfil de referencia:

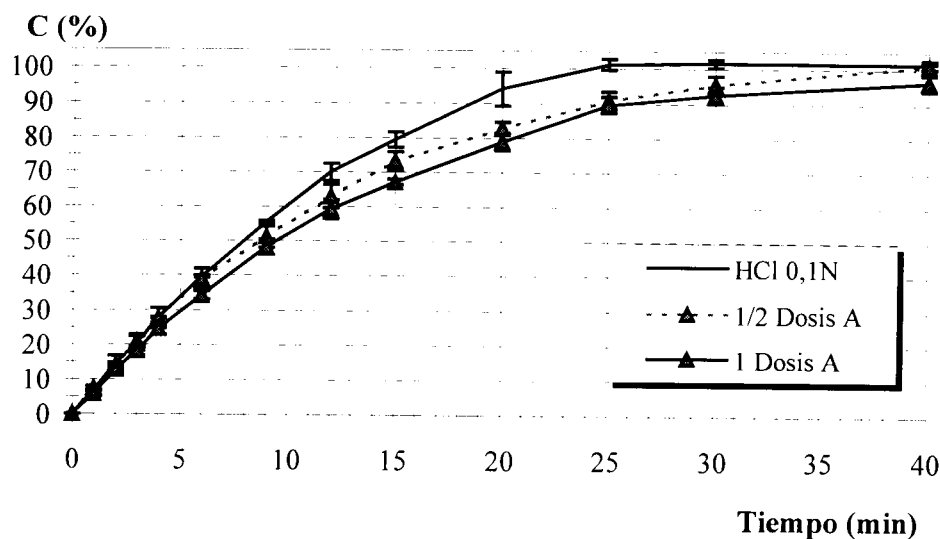
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	19,89308	5,24756	-1,19443
Error estándar de a	4,39893	0,25866	0,03032
Pendiente (b)	3,85661	-0,16356	1,19791
Error estándar de b	0,33046	0,01943	0,03586
Número de puntos	5	5	9
Coef. Correlación (r)	0,98917	0,97948	0,99688
Coef. Determinación (r ²)	0,97845	0,95938	0,99377
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	9,933

- Tabla CXXVI -

Considerando los resultados expuestos en la tabla anterior, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados, es la de Weibull.

IV.5.1.2) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “A”

PERFIL DE DISOLUCION (Almagato)



- Fig. 78-

pH del medio
1 Dosis: 4,42
½ Dosis: 1,40

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

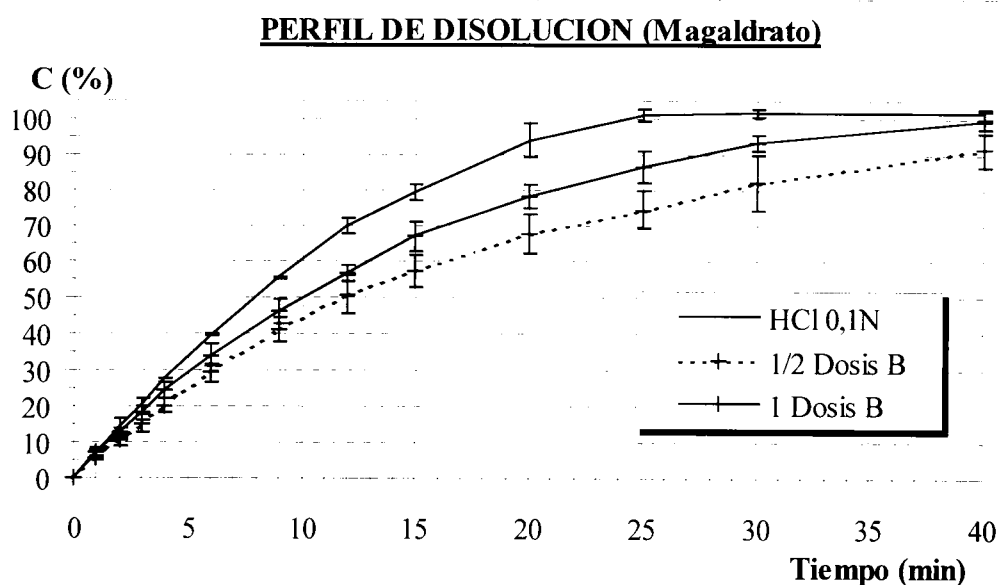
Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “A”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	7,38161	4,63269	-1,14940	12,2012	4,66839	-1,21860
Error estándar de a	5,82907	0,02773	0,01504	5,36300	0,08383	0,01971
Pendiente (b)	4,23650	-0,08810	1,07700	3,36641	-0,08560	1,09459
Error estándar de b	0,29233	0,00139	0,01396	0,23668	0,00193	0,01181
Número de puntos	10	10	9	9	13	12
Coef. Correlación (r)	0,98148	0,99900	0,99941	0,98314	0,99723	0,99942
Coef. Determinación (r ²)	0,96331	0,99801	0,99883	0,96656	0,99447	0,99884
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	11,674	----	----	12,979

- Tabla CXXVIII -

En presencia de una y media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull.

IV.5.1.3) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “B”



- Fig. 79 -

pH del medio
1 Dosis: 4,51
½ Dosis: 3,86

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “B”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	11,5050	4,60251	-1,25050	7,64937	4,64561	-1,17190
Error estándar de a	8,84539	0,02141	0,01627	3,85519	0,04528	0,02309
Pendiente (b)	2,37330	-0,05660	1,00898	3,82523	-0,07880	1,03197
Error estándar de b	0,20316	0,00065	0,00975	0,02091	0,00173	0,01682
Número de puntos	13	12	12	9	11	10
Coef. Correlación (r)	0,96198	0,99935	0,99953	0,98971	0,99784	0,99894
Coef. Determinación (r^2)	0,92541	0,99870	0,99907	0,97952	0,99569	0,99788
T_d o $t_{63,2}$ (min)	----	----	17,353	----	----	13,663

- Tabla CXXVIII -

En presencia de una y media dosis de antiácido, las cinéticas que mejor se ajustan a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull y orden 1.

IV.5.1.4) TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la siguiente tabla se recogen los tiempos extrapolados para obtener una cantidad de principio activo cedido del 50, 70 y 80% respectivamente. Dichos tiempos han sido calculados para los tres modelos cinéticos evaluados, aunque en la presente tabla sólo se recogen los determinados según la cinética de mejor ajuste. En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) ambos a los 30 minutos:

PARÁMETRO	HCl 0,1N	ANTIÁCIDO "A"		ANTIÁCIDO "B"	
		½ DOSIS	1 DOSIS	½ DOSIS	1 DOSIS
t ₅₀ (min)	7,315	8,307	9,286	12,068	9,579
t ₇₀ (min)	11,598	13,870	15,378	20,858	16,356
t ₈₀ (min)	14,778	18,160	20,047	27,811	21,668
AJUSTE	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	70,230	64,106	60,805	51,880	59,795
TMD ₃₀ (min)	8,931	10,768	11,759	14,436	12,061

- Tabla CXXIX -

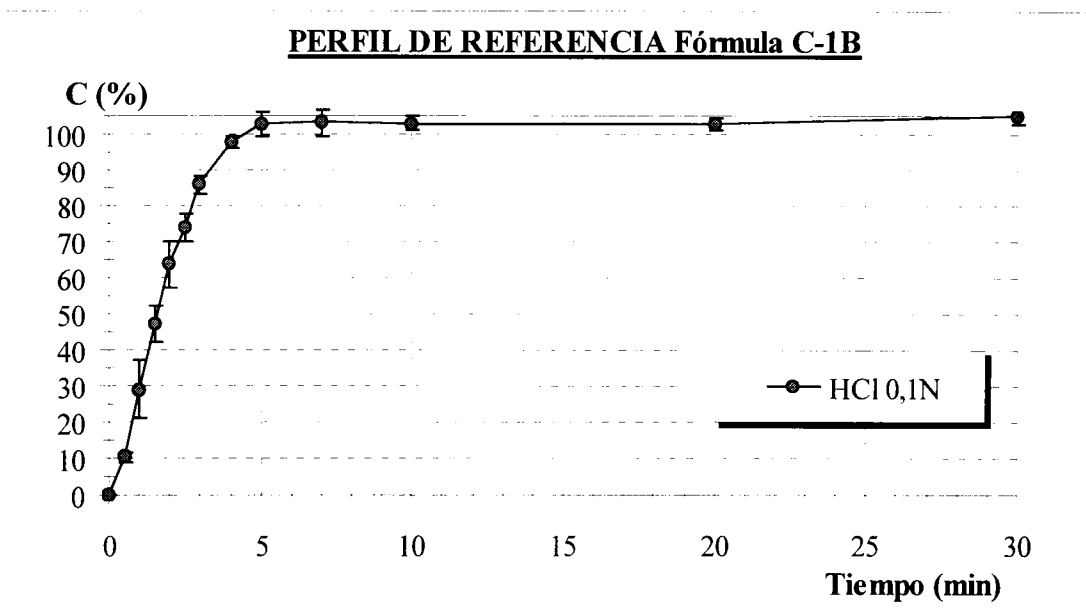
IV.5.1.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

En el medio de referencia la liberación total del principio activo se produce a partir del minuto 25, condicionada por un tiempo de disgregación superior a los 6 minutos. Esto se traduce en valores de ED₃₀ próximos al 70%. La presencia de antiácidos produce importantes retrasos en la liberación de isoniazida, incluso en la condición menos drástica en función del pH, la obtenida en presencia de media dosis de almagato. Se observa como el comportamiento frente a una dosis de antiácido es similar en los dos evaluados, encontrándose reducciones de ED₃₀ de hasta un 15% con respecto a la obtenida en el medio de referencia. Es en presencia de media dosis del antiácido B (con magaldrato), donde dicha reducción se hace más acusada (superior a un 25%).

Considerando los tiempos extrapolados, puede observarse como la presencia de antiácido incrementa todos los tiempos evaluados con respecto a los resultados obtenidos en HCl 0,1N y de manera creciente, es decir, el retraso va aumentando conforme transcurre el ensayo. Dicho incremento es especialmente notable en presencia de media dosis del antiácido B en donde se observa que el t₈₀ calculado supone el 188% del obtenido en el medio de referencia.

IV.5.2. FÓRMULA C-1B

IV.5.2.1) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN HCl 0,1N.



pH del medio: 0,98

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

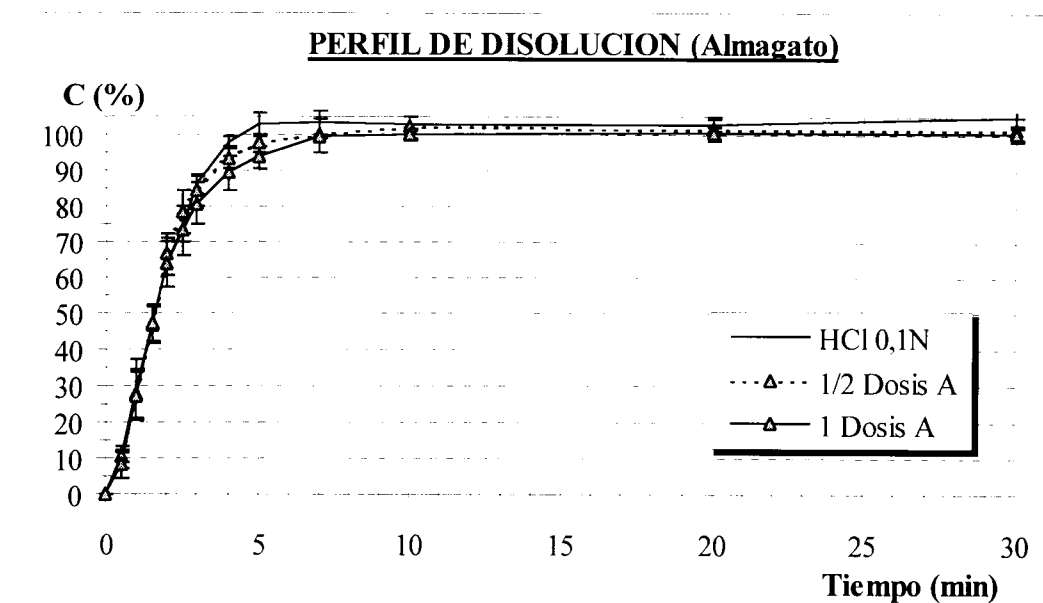
En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir del perfil de referencia:

Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	12,71530	4,96904	-0,47860
Error estándar de a	6,03490	0,12451	0,04301
Pendiente (b)	22,93840	-0,72250	1,65905
Error estándar de b	2,49769	0,05953	0,05695
Número de puntos	6	6	7
Coef. Correlación (r)	0,97710	0,98669	0,99707
Coef. Determinación (r^2)	0,95472	0,97357	0,99414
T_d o $t_{63,2}$ (min)	----	----	1,943

- Tabla CXXX -

Considerando los resultados expuestos en la tabla anterior, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados, es la de Weibull.

IV.5.2.2) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “A”



- Fig. 81 -

pH del medio
1 Dosis: 4,36
½ Dosis: 1,40

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

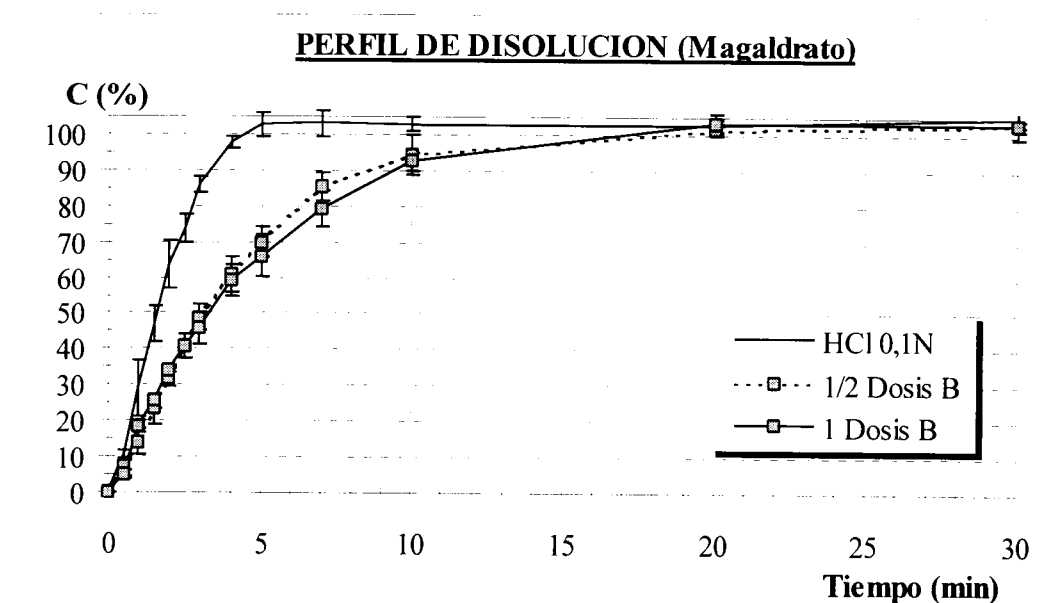
Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “A”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,33250	4,93317	-0,47730	7,15541	4,86963	-0,40010
Error estándar de a	9,02356	0,18577	0,02197	9,46362	0,03639	0,03326
Pendiente (b)	25,7117	-0,76780	1,32063	23,4542	-0,62850	1,27370
Error estándar de b	2,55544	0,04006	0,03414	3,20584	0,01233	0,05839
Número de puntos	8	9	6	7	7	7
Coef. Correlación (r)	0,97162	0,99061	0,99911	0,95633	0,99904	0,99479
Coef. Determinación (r ²)	0,94405	0,98130	0,99823	0,91457	0,99808	0,98960
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	1,970	----	----	2,061

- Tabla CXXXI -

En presencia de una dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de orden 1, mientras que con media dosis es la de Weibull.

IV.5.2.3) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “B”



pH del medio
1 Dosis: 4,26
½ Dosis: 3,71

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “B”	½ Dosis			1 Dosis		
	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,36911	4,83091	-0,78390	18,3551	4,73643	-0,71425
Error estándar de a	5,02911	0,05543	0,01758	3,75291	0,05085	0,01272
Pendiente (b)	12,7737	-0,30450	1,24777	8,24631	-0,26106	1,09724
Error estándar de b	0,77120	0,00670	0,01485	0,77234	0,01046	0,02177
Número de puntos	10	9	10	9	9	9
Coef. Correlación (r)	0,98573	0,99831	0,99943	0,97064	0,99442	0,99862
Coef. Determinación (r ²)	0,97167	0,99663	0,99887	0,94215	0,98888	0,99725
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	4,249	----	----	4,477

- Tabla CXXXII -

En presencia de una y media dosis de antiácido, las cinéticas que mejor se ajustan a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull y orden 1.

IV.5.2.4) TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la siguiente tabla se recogen los tiempos extrapolados para obtener una cantidad de principio activo cedido del 50, 70 y 80% respectivamente. Dichos tiempos han sido calculados para los tres modelos cinéticos evaluados, aunque en la presente tabla sólo se recogen los determinados según la cinética de mejor ajuste. En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) ambos a los 30 minutos:

PARÁMETRO	HCl 0,1N	ANTIÁCIDO "A"		ANTIÁCIDO "B"	
		½ DOSIS	1 DOSIS	½ DOSIS	1 DOSIS
t ₅₀ (min)	1,558	1,572	1,523	3,167	3,158
t ₇₀ (min)	2,173	2,209	2,336	4,930	5,115
t ₈₀ (min)	2,589	2,643	2,982	6,222	6,668
AJUSTE	Weibull	Weibull	Orden 1	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	96,959	95,238	93,630	87,307	86,819
TMD ₃₀ (min)	0,912	1,429	1,911	3,808	3,954

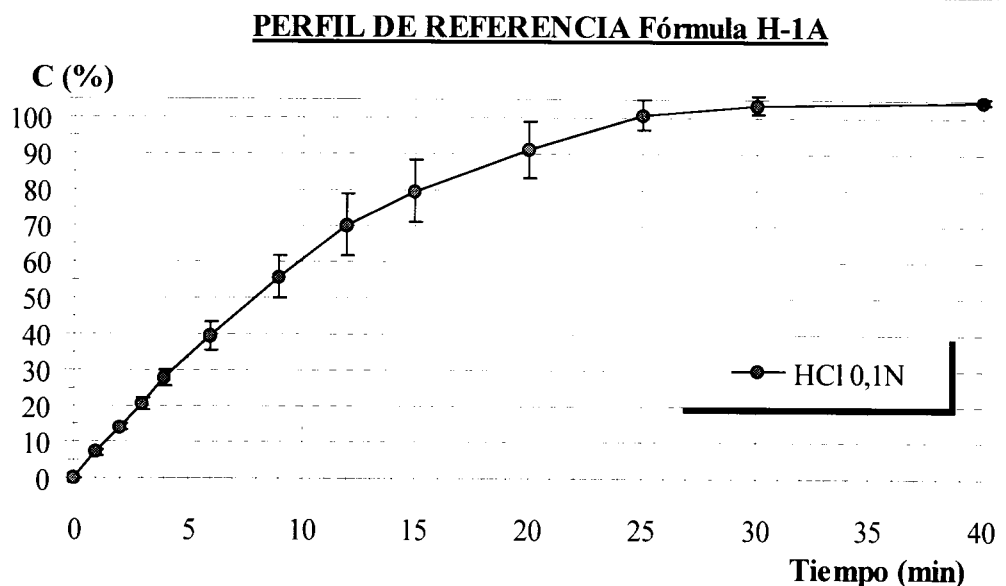
- Tabla CXXXIII -

IV.5.2.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

La liberación del cien por cien del principio activo se produce en el medio de referencia en 5 minutos, con valores de ED₃₀ próximos al 97%, es decir, de una manera muy rápida. El comportamiento de esta formulación en presencia de los antiácidos evaluados es totalmente diferente. Por una parte, apenas se ve afectada por la presencia de almagato en el medio, mientras que con la incorporación del magaldrato, se producen incrementos notables en los parámetros evaluados. De esta manera, se observa como el t₇₀ con respecto al valor obtenido en el medio de referencia es de un 227% en presencia de media dosis, y del 244% en presencia de 1 dosis del mismo. La evaluación de los parámetros amodelísticos confirma estos resultados, si bien, de una manera no tan acusada, apreciándose reducciones de la ED₃₀ de alrededor de un 10%. Por tanto la presente formulación no se ve afectada *in vitro* por la presencia del antiácido con almagato. La incorporación del antiácido que contiene magaldrato como principio activo, produce una moderada reducción en la capacidad de liberación de la isoniazida en esta formulación.

IV.5.3. FÓRMULA H-1A

IV.5.3.1) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN HCl 0,1N.



- Fig. 83 -

pH del medio: 0,98

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

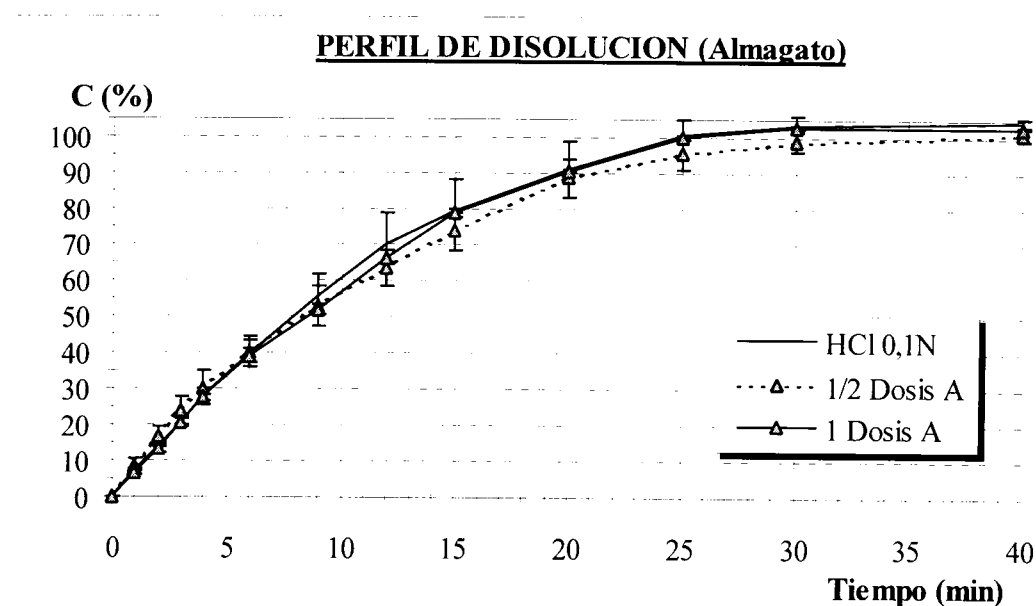
En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir del perfil de referencia:

Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	6,39956	4,69663	-1,20590
Error estándar de a	6,00239	0,05026	0,02243
Pendiente (b)	4,73999	-0,10820	1,19647
Error estándar de b	0,30102	0,00377	0,02394
Número de puntos	10	8	8
Coef. Correlación (r)	0,98425	0,99638	0,99880
Coef. Determinación (r ²)	0,96874	0,99278	0,99760
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	10,183

- Tabla CXXXIV -

Considerando los resultados expuestos en la tabla anterior, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados, es la de Weibull.

IV.5.3.2) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “A”



- Fig. 84 -

pH del medio
1 Dosis: 4,36
½ Dosis: 1,36

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

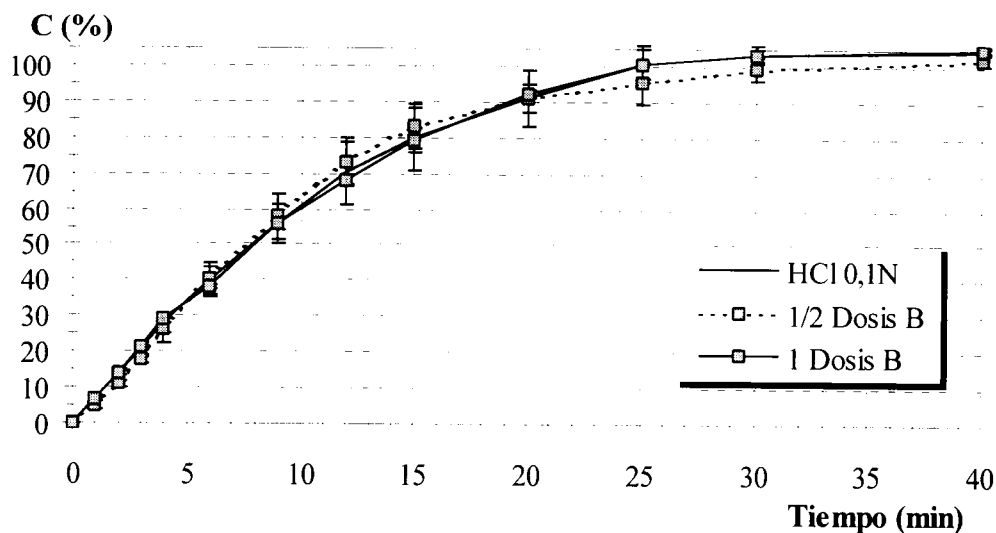
ANTIÁCIDO “A”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	8,58076	4,73825	-1,06450	5,85227	4,66763	-1,18110
Error estándar de a	5,27882	0,13561	0,03996	5,11151	0,07151	0,02326
Pendiente (b)	4,33581	-0,10650	1,02310	4,67324	-0,10000	1,13519
Error estándar de b	0,26474	0,00893	0,04264	0,25635	0,00487	0,02175
Número de puntos	10	7	8	10	9	8
Coef. Correlación (r)	0,98541	0,98289	0,99483	0,98818	0,99161	0,99890
Coef. Determinación (r ²)	0,97104	0,96608	0,98968	0,97649	0,98368	0,99780
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	10,977	----	----	10,976

- Tabla CXXXV-

En presencia de almagato (media o una dosis de antiácido), la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución obtenidos es la de Weibull.

IV.5.3.3) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “B”

PERFIL DE DISOLUCION (Magaldrato)



- Fig. 85 -

pH del medio
1 Dosis: 4,42
½ Dosis: 4,04

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “B”	½ Dosis			1 Dosis		
	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,94323	4,80875	-1,30420	19,6312	4,77056	-1,19997
Error estándar de a	3,63257	0,06255	0,02072	5,33672	0,06453	0,03272
Pendiente (b)	5,49048	-0,12790	1,29965	3,79499	-0,11294	1,19042
Error estándar de b	0,34505	0,00522	0,01509	0,40091	0,00644	0,03647
Número de puntos	6	7	10	5	5	8
Coef. Correlación (r)	0,99219	0,99586	0,99946	0,98367	0,99516	0,99720
Coef. Determinación (r ²)	0,98445	0,99174	0,99892	0,96760	0,99034	0,99440
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	10,081	----	----	10,186

- Tabla CXXXVI -

En presencia de una y media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull.

IV.5.3.4) TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la siguiente tabla se recogen los tiempos extrapolados para obtener una cantidad de principio activo cedido del 50, 70 y 80% respectivamente. Dichos tiempos han sido calculados para los tres modelos cinéticos evaluados, aunque en la presente tabla sólo se recogen los determinados según la cinética de mejor ajuste. En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) ambos a los 30 minutos:

PARÁMETRO	HCl 0,1N	ANTIÁCIDO "A"		ANTIÁCIDO "B"	
		½ DOSIS	1 DOSIS	½ DOSIS	1 DOSIS
t ₅₀ (min)	7,496	7,671	7,947	7,604	7,487
t ₇₀ (min)	11,892	13,160	12,926	11,629	11,905
t ₈₀ (min)	15,157	17,477	16,692	14,540	15,193
AJUSTE	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	69,852	66,917	68,700	69,333	69,750
TMD ₃₀ (min)	9,044	9,925	9,390	9,200	9,075

- Tabla CXXXVII -

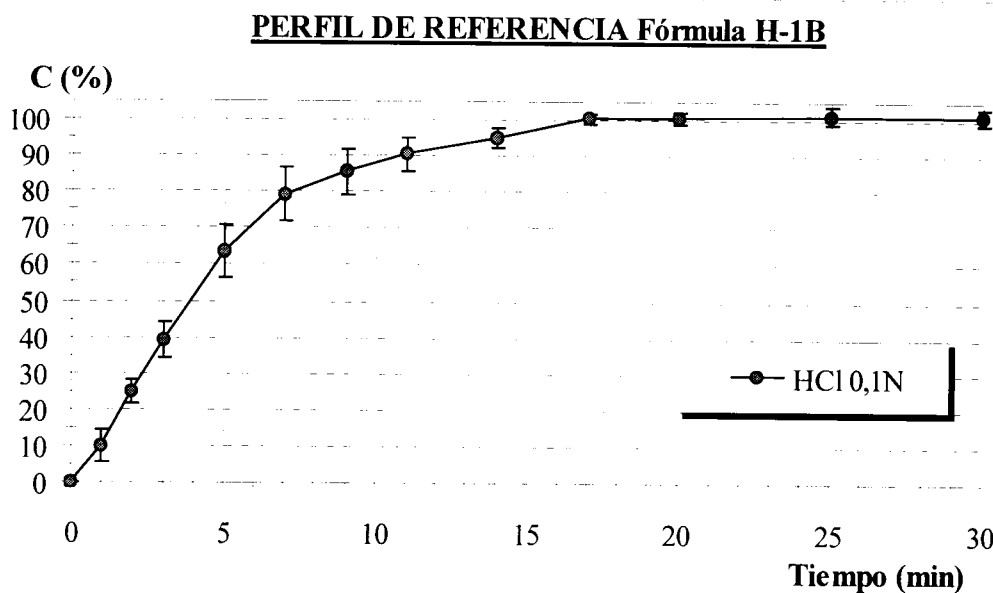
IV.5.3.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

El diseño galénico estudiado posee una adecuada capacidad de liberación del principio activo a la vista de los resultados de disolución obtenidos en el medio de referencia. De esta manera, la ED₃₀ calculada es próxima al 70%, con una cesión completa de isoniazida comprendida entre 25 y 30 minutos.

Los perfiles de disolución, tiempos extrapolados, t_{63,2} o parámetros amodelísticos resultantes al incorporar los antiácidos objeto de estudio en las proporciones seleccionadas, no muestran diferencias estadísticamente significativas con los obtenidos en el medio de referencia. Por lo tanto, en esta formulación no se aprecia *in vitro* ningún tipo de interacción con los antiácidos evaluados.

IV.5.4. FÓRMULA H-1B

IV.5.4.1) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN HCl 0,1N.



- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

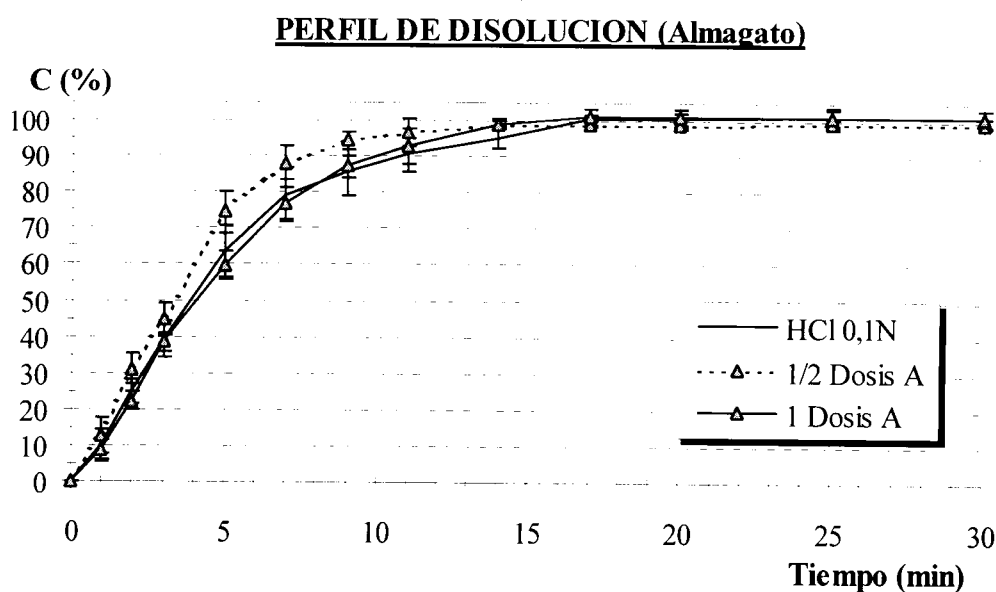
En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir del perfil de referencia:

Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	4,30566	4,70150	-0,94868
Error estándar de a	4,32030	0,03657	0,02841
Pendiente (b)	10,07565	-0,22377	1,31224
Error estándar de b	0,87926	0,00498	0,04009
Número de puntos	7	9	7
Coef. Correlación (r)	0,98149	0,99827	0,99767
Coef. Determinación (r^2)	0,96332	0,99655	0,99535
T_d o $t_{63,2}$ (min)	----	----	5,284

- Tabla CXXXVIII -

Considerando los resultados expuestos en la tabla anterior, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados, es la de orden 1.

IV.5.4.2) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “A”



- Fig. 87 -

pH del medio
1 Dosis: 4,39
½ Dosis: 1,36

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

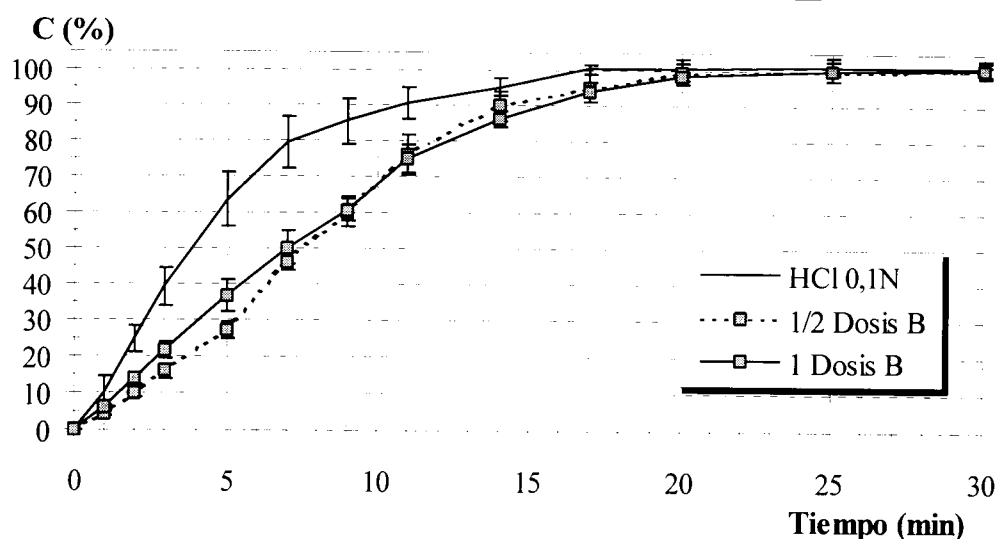
ANTIÁCIDO “A”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	6,95383	4,80910	-0,85940	2,79074	4,74798	-1,23001
Error estándar de a	9,06632	0,14170	0,02140	5,45036	0,10295	-1,01580
Pendiente (b)	10,9952	-0,32860	1,39161	10,1370	-0,23140	0,02023
Error estándar de b	1,12578	0,01760	0,02670	0,67678	0,01278	1,39546
Número de puntos	7	7	6	7	7	7
Coef. Correlación (r)	0,97478	0,99291	0,99926	0,98904	0,99245	0,99938
Coef. Determinación (r^2)	0,95019	0,98587	0,99853	0,97820	0,98496	0,99877
T_d o $t_{63,2}$ (min)	----	----	4,145	----	----	5,344

- Tabla CXXXIX -

En presencia de almagato (media o una dosis de antiácido), la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución obtenidos es la de Weibull.

IV.5.4.3) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “B”

PERFIL DE DISOLUCION (Magaldrato)



- Fig. 88 -

pH del medio
1 Dosis: 4,46
½ Dosis: 4,09

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “B”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	5,0877	5,5967	-1,7875	1,8727	5,0905	-1,2300
Error estándar de a	0,2710	0,1521	0,0418	1,6510	0,1318	0,0203
Pendiente (b)	-0,0302	-0,2307	1,8557	6,3999	-0,1711	1,2968
Error estándar de b	0,0044	0,0135	0,0417	0,22476	0,0136	0,0261
Número de puntos	8	6	6	9	5	8
Coef. Correlación (r)	0,94090	0,99322	0,99899	0,99571	0,99069	0,99879
Coef. Determinación (r^2)	0,88529	0,98648	0,99798	0,99145	0,98147	0,99757
T_d o $t_{63,2}$ (min)	----	----	9,189	----	----	8,881

- Tabla CXL -

En presencia de una y media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull.

IV.5.4.4) TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la siguiente tabla se recogen los tiempos extrapolados para obtener una cantidad de principio activo cedido del 50, 70 y 80% respectivamente. Dichos tiempos han sido calculados para los tres modelos cinéticos evaluados, aunque en la presente tabla sólo se recogen los determinados según la cinética de mejor ajuste. En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) ambos a los 30 minutos:

PARÁMETRO	HCl 0,1N	ANTIÁCIDO "A"		ANTIÁCIDO "B"	
		½ DOSIS	1 DOSIS	½ DOSIS	1 DOSIS
t ₅₀ (min)	3,528	3,185	4,110	7,542	6,695
t ₇₀ (min)	5,811	4,736	6,105	10,156	10,248
t ₈₀ (min)	7,623	5,835	7,516	11,875	12,819
AJUSTE	Orden 1	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	84,120	86,755	84,333	73,374	74,000
TMD ₃₀ (min)	4,764	3,974	4,700	7,988	7,800

- Tabla CXLI -

IV.5.4.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

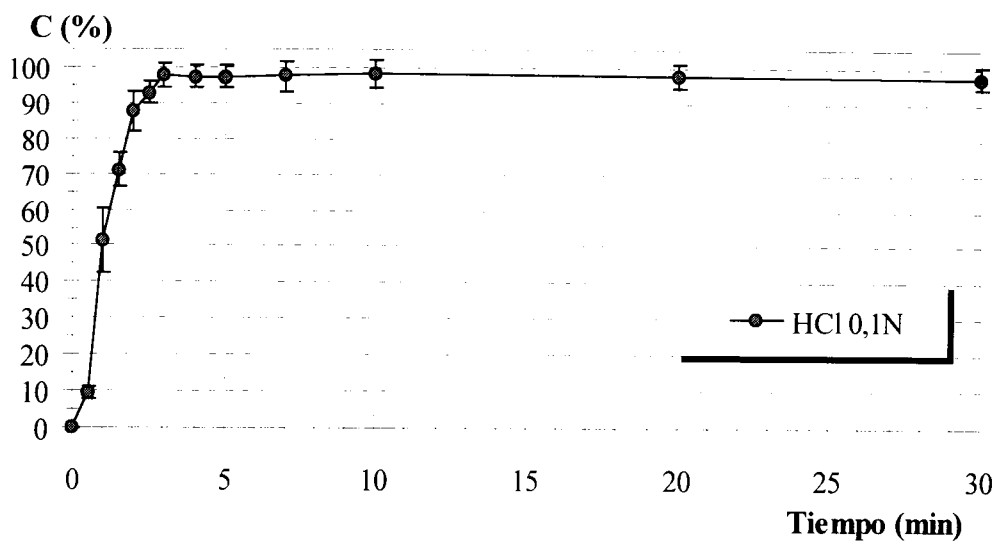
La liberación del principio activo en el medio de referencia se produce de manera muy rápida, alcanzándose el 100% de concentración en aproximadamente 15 minutos. La eficacia de disolución a los 30 minutos es del 84%, siendo el perfil obtenido una sigmoidea que se ajusta perfectamente a cinéticas de orden 1. La variabilidad en los resultados es significativa y puede ser debida a diferencias en la distribución del agente disgregante en la mezcla pulverulenta inicial.

La variabilidad en la primera mitad del ensayo no permite encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos en el medio de referencia a aquellos obtenidos en presencia de almagato. La presencia de magaldrato se traduce en importantes diferencias en los parámetros evaluados; de esta manera, la ED₃₀ obtenida respecto a la de referencia es de un 87%. Las diferencias en el t_{63,2} y los tiempos extrapolados según el ajuste cinético de Weibull, muestran incrementos de aproximadamente el 170% con respecto a los tiempos obtenidos en HCl 0,1N. No parecen existir diferencias significativas en los resultados obtenidos en presencia de una o media dosis de magaldrato.

IV.5.5. FÓRMULA C-2A

IV.5.5.1) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN HCl 0,1N.

PERFIL DE REFERENCIA Fórmula C-2A



- Fig. 89 -

pH del medio: 0,97

- **AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

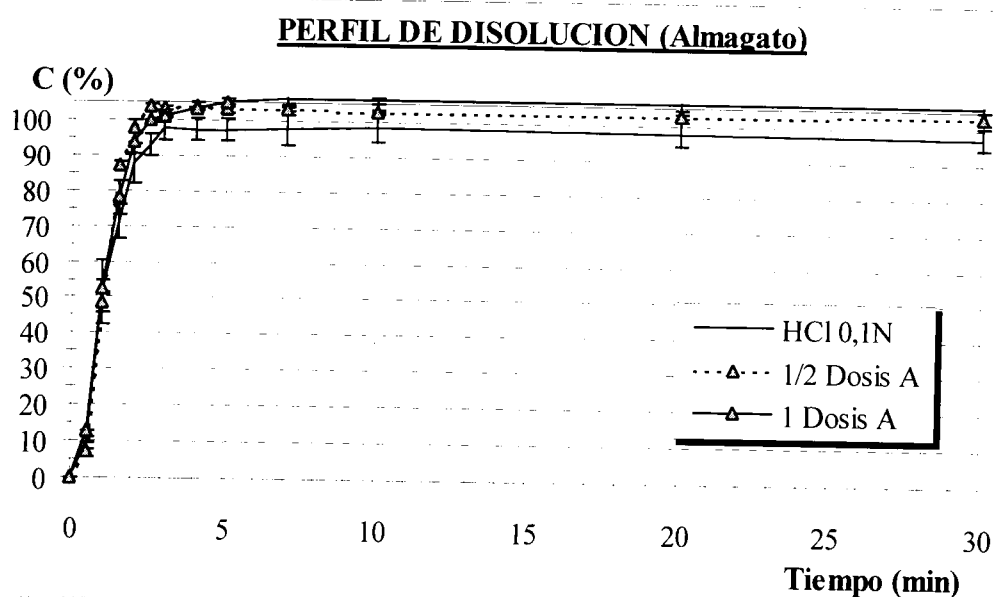
En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir del perfil de referencia:

Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	34,49044	5,50658	-0,14920
Error estándar de a	8,74914	0,24623	0,02020
Pendiente (b)	22,84199	-1,49799	1,49311
Error estándar de b	4,12438	0,11607	0,06339
Número de puntos	5	5	5
Coef. Correlación (r)	0,95441	0,99111	0,99731
Coef. Determinación (r ²)	0,91091	0,98231	0,99462
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	1,259

- Tabla CXLII -

Considerando los resultados expuestos en la tabla anterior, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados, es la de Weibull.

IV.5.5.2) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “A”



- Fig. 90 -

pH del medio
1 Dosis: 4,37
½ Dosis: 1,47

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

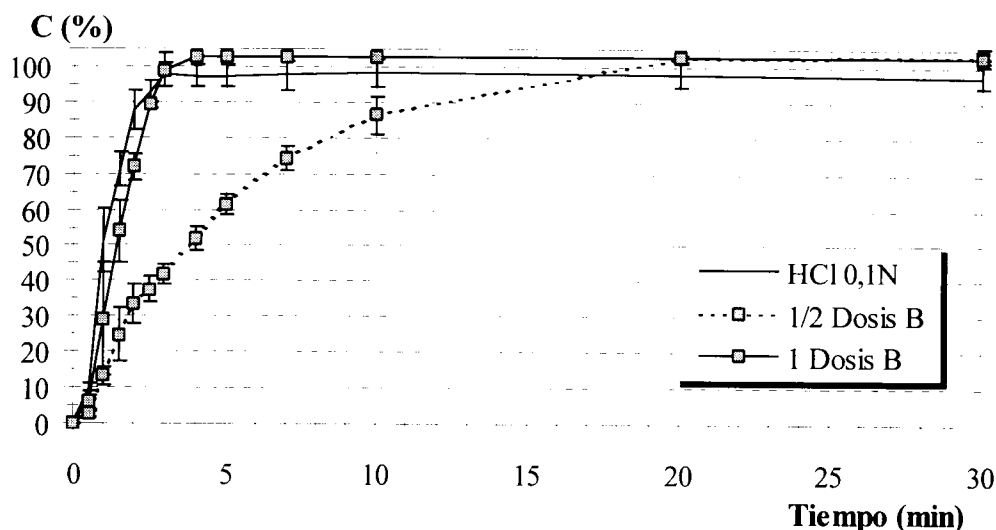
ANTIÁCIDO “A”	½ Dosis			1 Dosis		
	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	-6,8508	6,14260	-0,21959	3,03838	5,40777	-0,19505
Error estándar de a	8,74021	0,54397	0,02793	12,3600	0,23824	0,02116
Pendiente (b)	55,1451	-2,57149	2,85010	42,4274	-1,63675	2,11373
Error estándar de b	7,13635	0,39726	0,12125	7,45339	0,17399	0,07773
Número de puntos	5	4	4	5	4	5
Coef. Correlación (r)	0,97579	0,97696	0,99819	0,95678	0,98889	0,99798
Coef. Determinación (r^2)	0,95216	0,95444	0,99639	0,91543	0,97790	0,99596
T_d o $t_{63,2}$ (min)	----	----	1,194	----	----	1,237

- Tabla CXLIII -

En presencia de almagato (media o una dosis de antiácido), la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución obtenidos es la de Weibull.

IV.5.5.3) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “B”

PERFIL DE DISOLUCION (Magaldrato)



- Fig. 91 -

pH del medio
1 Dosis: 4,42
½ Dosis: 3,79

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “B”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	24,3179	4,67408	-0,76178	-12,678	4,42709	-0,51549
Error estándar de a	3,70257	0,01824	0,01528	3,22543	0,28166	0,02122
Pendiente (b)	6,58752	-0,20520	1,05789	41,8293	-4,46454	2,18191
Error estándar de b	0,63305	0,00312	0,02179	1,94501	1,06461	0,07795
Número de puntos	6	6	6	5	4	5
Coef. Correlación (r)	0,98203	0,99954	0,99915	0,99677	0,94757	0,99809
Coef. Determinación (r ²)	0,96438	0,99908	0,99831	0,99356	0,89789	0,99619
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	5,249	----	----	1,723

- Tabla CXLIV -

En presencia media dosis de antiácido, la cinética seleccionada es la de orden 1. En presencia de una dosis, la de Weibull u orden 0.

IV.5.5.4) TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la siguiente tabla se recogen los tiempos extrapolados para obtener una cantidad de principio activo cedido del 50, 70 y 80% respectivamente. Dichos tiempos han sido calculados para los tres modelos cinéticos evaluados, aunque en la presente tabla sólo se recogen los determinados según la cinética de mejor ajuste. En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) ambos a los 30 minutos:

PARÁMETRO	HCl 0,1N	ANTIÁCIDO "A"		ANTIÁCIDO "B"	
		½ DOSIS	1 DOSIS	½ DOSIS	1 DOSIS
t ₅₀ (min)	0,985	1,050	1,040	3,714	1,456
t ₇₀ (min)	1,425	1,274	1,350	6,203	1,876
t ₈₀ (min)	1,731	1,411	1,549	8,179	2,143
AJUSTE	Weibull	Weibull	Weibull	Orden 1	Weibull
ED ₃₀ (%)	93,989	99,452	101,618	84,048	97,284
TMD ₃₀ (min)	1,803	0,164	-0,485	4,785	0,815

- Tabla CXLV -

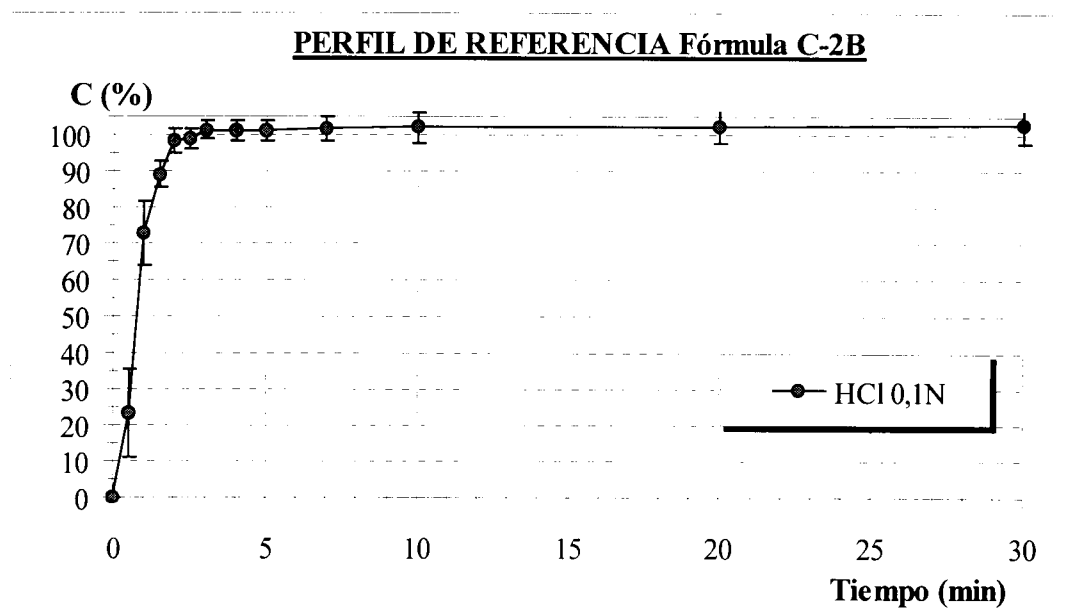
IV.5.5.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

Los resultados de disgregación obtenidos en el apartado de estudios farmacotécnicos, concuerdan con la liberación total del principio activo en 3 minutos que se observa en esta formulación en el medio de referencia, con ED₃₀ próximos al 95%. Es de destacar la baja variabilidad existente entre las unidades ensayadas.

La presencia de almagato en el medio parece no afectar a la capacidad de liberación del principio activo que posee la formulación. Por su parte, la presencia de una dosis de magaldrato ejerce una ligera repercusión con respecto a los resultados en HCl 0,1N, mientras que media dosis influye de forma más acusada. De esta manera, en esta última situación, se obtiene una ED₃₀ relativa de un 89% e incrementos en los tiempos extrapolados según el modelo de Weibull de hasta un 476% (t₈₀), alcanzándose la cesión total en tiempos superiores a 20 minutos.

IV.5.6. FÓRMULA C-2B

IV.5.6.1) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN HCl 0,1N.



- **AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

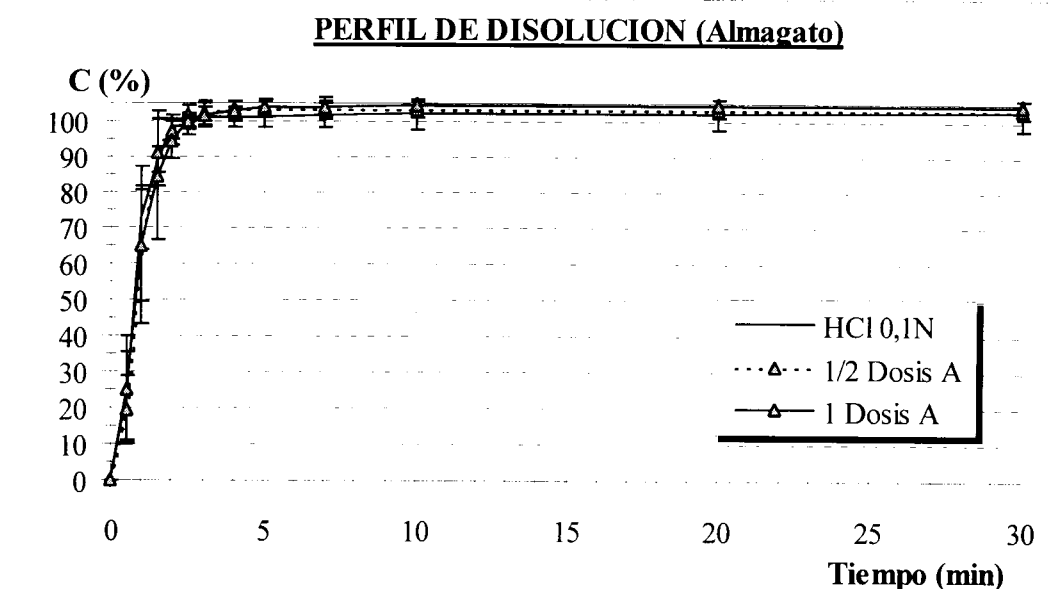
En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir del perfil de referencia:

Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	10,50801	5,56201	0,03925
Error estándar de a	18,17591	0,36183	0,03267
Pendiente (b)	48,31083	-2,31000	1,94614
Error estándar de b	13,27380	0,21819	0,14183
Número de puntos	4	5	4
Coef. Correlación (r)	0,93211	0,98688	0,99473
Coef. Determinación (r ²)	0,86882	0,97393	0,98949
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	0,955

- Tabla CXLVI -

Considerando los resultados expuestos en la tabla anterior, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados, es la de Weibull.

IV.5.6.2) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “A”



- Fig. 93 -

pH del medio
1 Dosis: 4,43
½ Dosis: 1,44

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

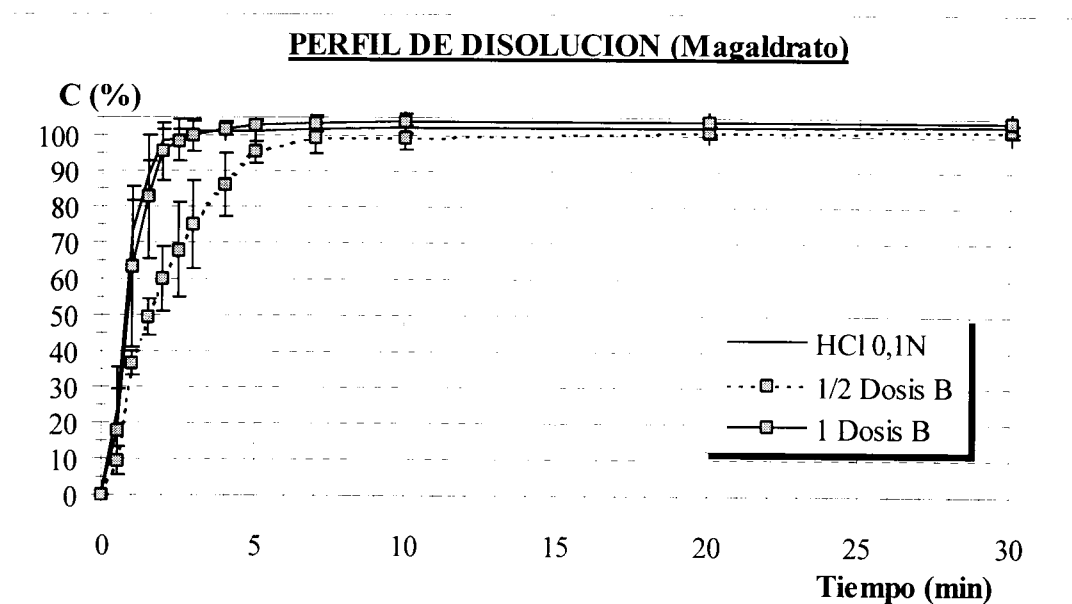
Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “A”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	16,1457	5,60698	-0,01849	4,12715	5,24851	-0,01828
Error estándar de a	16,8837	0,18644	0,02966	7,43345	0,12403	0,01782
Pendiente (b)	39,1129	-2,23444	2,03861	49,7605	-1,74149	1,66734
Error estándar de b	10,1813	0,13616	0,12874	6,06939	0,09058	0,07738
Número de puntos	5	4	4	5	4	4
Coef. Correlación (r)	0,91163	0,99631	0,99604	0,97840	0,99731	0,99785
Coef. Determinación (r ²)	0,83106	0,99263	0,99209	0,95728	0,99462	0,99571
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	1,021	----	----	1,026

- Tabla CXLVII -

En presencia de almagato (media o una dosis de antiácido), las cinéticas que mejor se ajustan a los resultados de disolución obtenidos son la de Weibull y la de orden 1.

IV.5.6.3) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “B”



pH del medio
1 Dosis: 4,52
½ Dosis: 3,56

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “B”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	7,71798	4,67389	-0,37670	6,35103	5,61174	-0,08185
Error estándar de a	5,41483	0,03328	0,03476	9,74560	0,23581	0,03530
Pendiente (b)	22,2272	-0,49507	1,17175	42,6127	-2,04395	1,97443
Error estándar de b	2,46033	0,01512	0,05949	6,43773	0,14220	0,15325
Número de puntos	8	8	9	6	5	4
Coef. Correlación (r)	0,96515	0,99721	0,99110	0,95726	0,99282	0,99403
Coef. Determinación (r ²)	0,93152	0,99443	0,98228	0,91634	0,98569	0,98809
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	2,096	----	----	1,100

- Tabla CXLVIII -

En presencia media o una dosis de magaldrato, la cinética que mejor se ajusta a los resultados obtenidos es la de orden 1.

IV.5.6.4) TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la siguiente tabla se recogen los tiempos extrapolados para obtener una cantidad de principio activo cedido del 50, 70 y 80% respectivamente. Dichos tiempos han sido calculados para los tres modelos cinéticos evaluados, aunque en la presente tabla sólo se recogen los determinados según la cinética de mejor ajuste. En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) ambos a los 30 minutos:

PARÁMETRO	HCl 0,1N	ANTIÁCIDO "A"		ANTIÁCIDO "B"	
		½ DOSIS	1 DOSIS	½ DOSIS	1 DOSIS
t ₅₀ (min)	0,791	0,759	0,823	1,539	0,832
t ₇₀ (min)	1,050	0,987	1,146	2,571	1,082
t ₈₀ (min)	1,219	1,169	1,364	3,390	1,280
AJUSTE	Weibull	Orden 1	Weibull	Orden 1	Orden 1
ED ₃₀ (%)	99,202	100,114	100,944	93,742	100,202
TMD ₃₀ (min)	0,239	-0,034	-0,283	1,877	-0,061

- Tabla CXLIX -

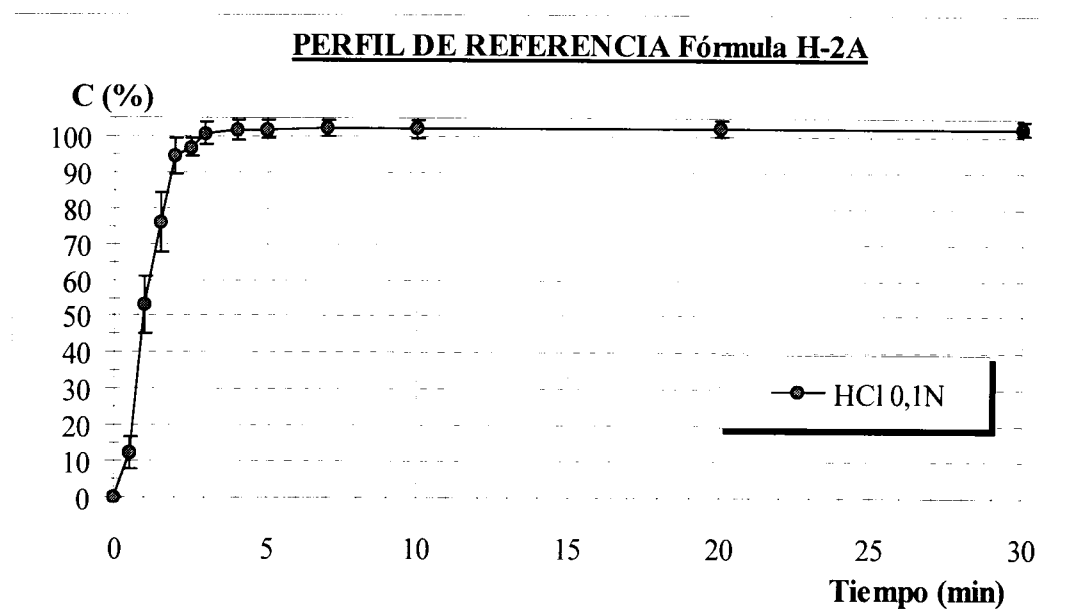
IV.5.6.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

La capacidad de disgregación inherente al diluyente unida a la presencia del agente superdisgregante, se traduce en ED₃₀ próximos al 100% y liberación total de la isoniazida en 2 minutos.

La presencia en el medio de almagato, no afecta a la disolución del principio activo. Las diferencias tampoco son significativas en presencia de una dosis de magaldrato. Sin embargo, en presencia de media dosis de este antiácido, y a pesar de las importantes diferencias observadas entre las distintas unidades ensayadas entre 2 y 4 minutos fundamentalmente, se observa un retraso significativo en todos los tiempos extrapolados y en el t_{63,2}, si bien, la variación en los parámetros amodelísticos es de alrededor de un 6%.

IV.5.7. FÓRMULA H-2A

IV.5.7.1) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN HCl 0,1N.



- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

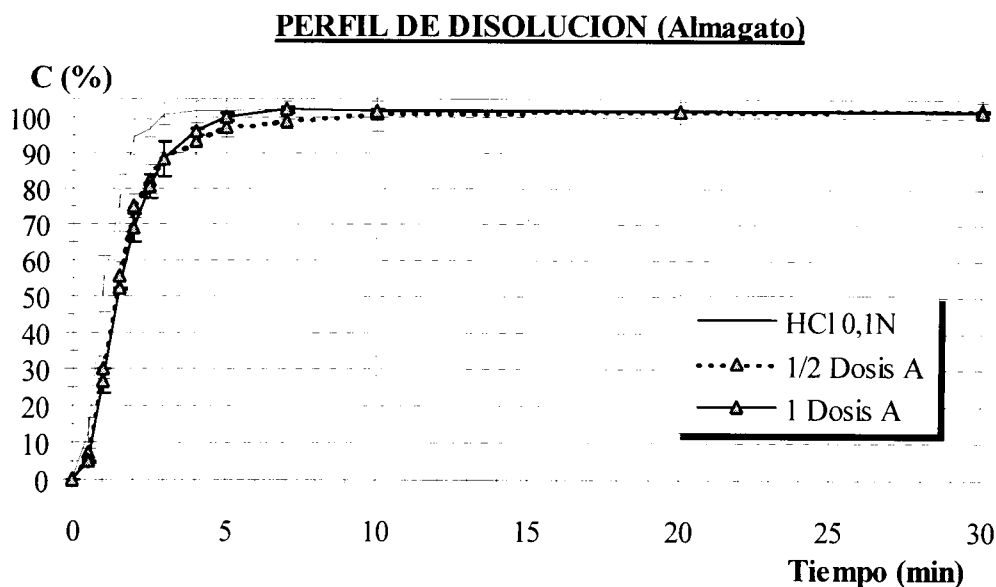
En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir del perfil de referencia:

Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	-3,20954	5,48959	-0,19126
Error estándar de a	5,66878	0,26675	0,03109
Pendiente (b)	50,41506	-1,73762	2,17481
Error estándar de b	4,62854	0,16086	0,13498
Número de puntos	5	5	4
Coef. Correlación (r)	0,98759	0,98739	0,99617
Coef. Determinación (r ²)	0,97534	0,97494	0,99235
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	1,224

- Tabla CL -

Considerando los resultados expuestos en la tabla anterior, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados, es la de Weibull.

IV.5.7.2) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “A”



- Fig. 96 -

pH del medio
1 Dosis: 4,50
½ Dosis: 1,43

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

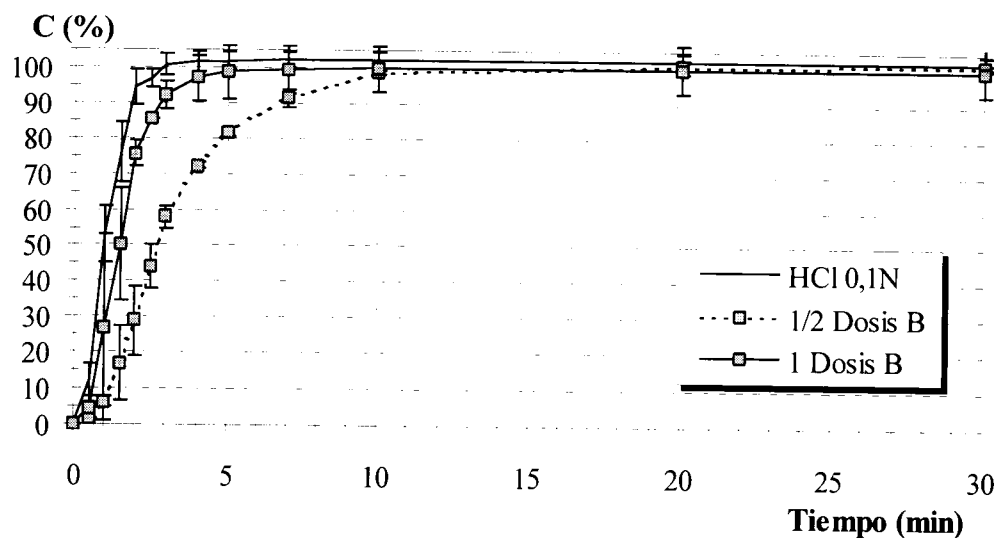
ANTIÁCIDO “A”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	-0,6439	5,17638	-0,48608	2,46798	5,23582	-0,48021
Error estándar de a	10,5542	0,10382	0,03010	8,48713	0,04592	0,02842
Pendiente (b)	35,1314	-0,94028	2,00137	30,3784	-0,91379	1,75024
Error estándar de b	5,74502	0,05651	0,11054	4,00087	0,02165	0,08919
Número de puntos	4	4	5	5	5	5
Coef. Correlación (r)	0,97429	0,99641	0,99546	0,97496	0,99916	0,99613
Coef. Determinación (r^2)	0,94923	0,99283	0,99093	0,95054	0,99832	0,99227
T_d o $t_{63,2}$ (min)	----	----	1,749	----	----	1,881

- Tabla CLI -

En presencia de almagato (media o una dosis de antiácido), la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución obtenidos es la de orden 1.

IV.5.7.3) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “B”

PERFIL DE DISOLUCION (Magaldrato)



- Fig. 97 -

pH del medio
1 Dosis: 4,28
½ Dosis: 3,41

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “B”	½ Dosis			1 Dosis		
	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	26,5398	5,00007	-0,76253	-0,0007	5,49333	-0,48743
Error estándar de a	8,83329	0,05928	0,04313	10,5621	0,10799	0,03204
Pendiente (b)	9,98948	-0,41234	1,40878	33,0390	-1,13231	1,93546
Error estándar de b	1,92529	0,01292	0,06150	4,97906	0,05091	0,10057
Número de puntos	5	5	6	5	5	5
Coef. Correlación (r)	0,94854	0,99853	0,99621	0,96758	0,99698	0,99597
Coef. Determinación (r ²)	0,89974	0,99706	0,99244	0,93621	0,99397	0,99197
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	3,478	----	----	1,786

- Tabla CLII -

En presencia media o una dosis de magaldrato, la cinética que mejor se ajusta a los resultados obtenidos es la de orden 1.

IV.5.7.4) TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la siguiente tabla se recogen los tiempos extrapolados para obtener una cantidad de principio activo cedido del 50, 70 y 80% respectivamente. Dichos tiempos han sido calculados para los tres modelos cinéticos evaluados, aunque en la presente tabla sólo se recogen los determinados según la cinética de mejor ajuste. En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) ambos a los 30 minutos:

PARÁMETRO	HCl 0,1N	ANTIÁCIDO "A"		ANTIÁCIDO "B"	
		½ DOSIS	1 DOSIS	½ DOSIS	1 DOSIS
t ₅₀ (min)	1,035	1,345	1,526	2,639	1,397
t ₇₀ (min)	1,334	1,888	2,091	3,878	1,848
t ₈₀ (min)	1,524	2,319	2,469	4,861	2,206
AJUSTE	Weibull	Orden 1	Orden 1	Orden 1	Orden 1
ED ₃₀ (%)	98,301	95,397	95,799	89,234	94,458
TMD ₃₀ (min)	0,510	1,381	1,260	3,230	1,662

- Tabla CLIII -

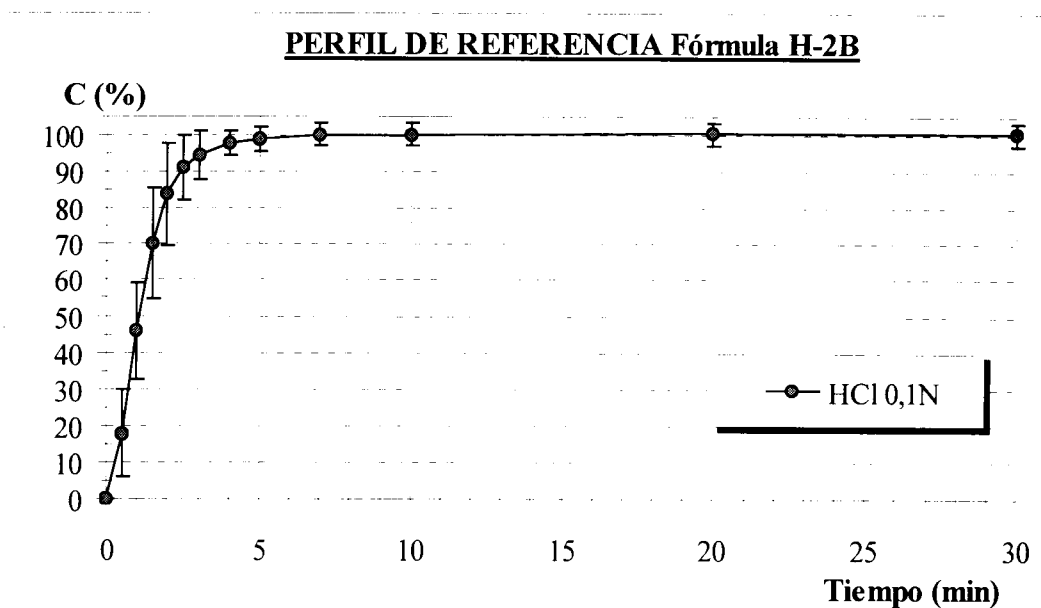
IV.5.7.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

A la vista de los resultados expuestos puede afirmarse que la formulación H-2A presenta una gran capacidad de liberación del principio activo, lográndose una disolución completa entre 2 y 3 minutos con ED₃₀ próximos al 100.

La presencia en el medio de almagato, tiene una baja incidencia con respecto a los resultados de referencia. Las diferencias tampoco son significativas en presencia de una dosis de magaldrato. Sin embargo, la incorporación al medio de disolución de media dosis de este antiácido se traduce en incrementos en los tiempos extrapolados de hasta un 297% y reducciones de un 10% de la ED₃₀, con lo cual, esta formulación ve ralentizada de una manera estadísticamente significativa, aunque discreta, la liberación de isoniazida, si bien, la disolución completa de la misma en estas condiciones se alcanza en diez minutos.

IV.5.8. FÓRMULA H-2B

IV.5.8.1) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN HCl 0,1N.



- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

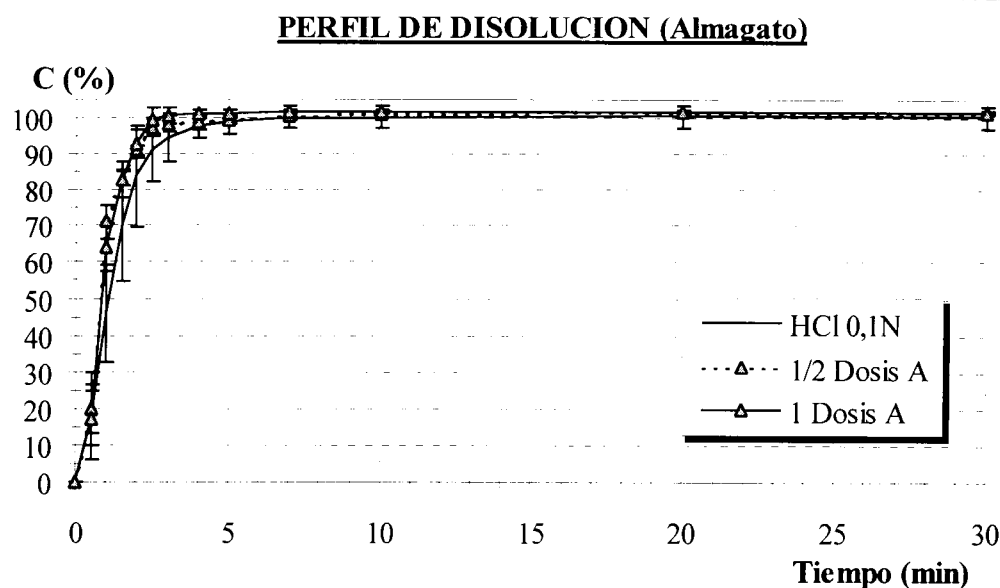
En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir del perfil de referencia:

Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	3,10063	4,77980	-0,22043
Error estándar de a	5,34562	0,08350	0,01564
Pendiente (b)	38,76465	-0,98576	1,52989
Error estándar de b	3,53120	0,03137	0,04952
Número de puntos	6	9	6
Coef. Correlación (r)	0,98381	0,99647	0,99791
Coef. Determinación (r ²)	0,96787	0,99296	0,99583
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	1,393

- Tabla CLIV -

Considerando los resultados expuestos en la tabla anterior, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados, es la de Weibull.

IV.5.8.2) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “A”



- Fig. 99 -

pH del medio
1 Dosis: 4,45
½ Dosis: 1,43

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

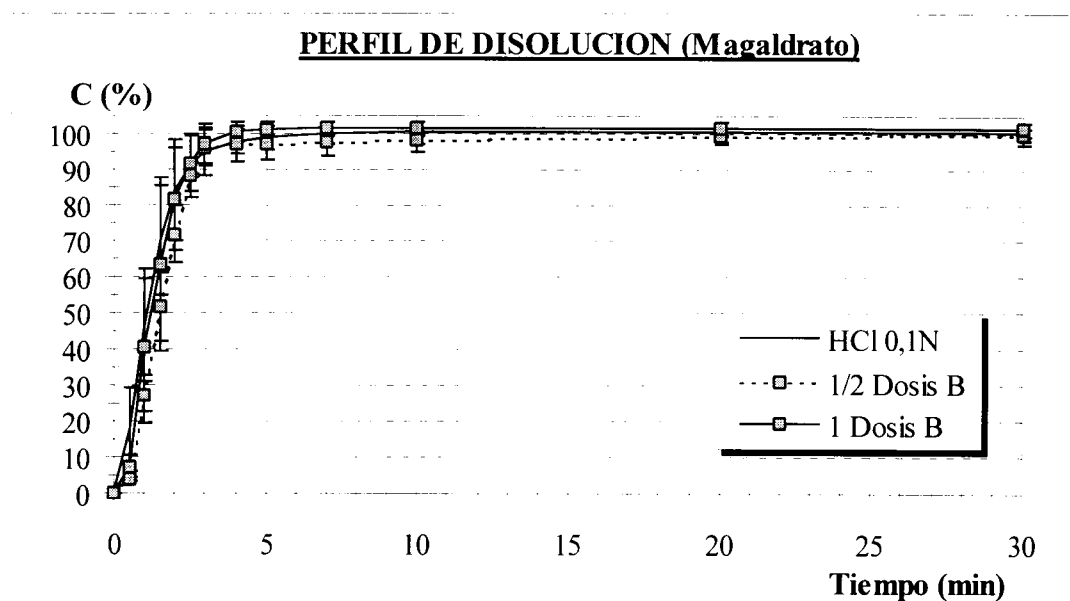
Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “A”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	3,93097	4,75169	0,09074	1,14105	5,22811	-0,09063
Error estándar de a	10,6928	0,14693	0,01040	8,41747	0,05027	0,03763
Pendiente (b)	49,0912	-1,27805	0,95417	50,2621	-1,62212	1,94242
Error estándar de b	8,73066	0,11997	0,05166	6,87284	0,03671	0,13823
Número de puntos	5	5	3	5	4	5
Coef. Correlación (r)	0,95569	0,98704	0,99854	0,97308	0,99949	0,99249
Coef. Determinación (r ²)	0,91334	0,97425	0,99708	0,94689	0,99898	0,98504
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	0,803	----	----	1,113

- Tabla CLV -

La cinética de Weibull es la que mejor se ajusta a los resultados obtenidos en presencia de media dosis de almagato, y la de orden 1 al perfil resultante con una dosis.

IV.5.8.3) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “B”



- Fig. 100 -

pH del medio
1 Dosis: 4,38
½ Dosis: 3,66

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “B”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	-15,408	5,60622	-0,59580	-5,2741	5,24991	-0,29142
Error estándar de a	3,05354	0,27930	0,03121	5,14382	0,15020	0,01042
Pendiente (b)	42,6716	-1,20918	2,38029	43,8736	-1,20224	1,74354
Error estándar de b	1,84135	0,15203	0,09884	4,19991	0,09057	0,03269
Número de puntos	5	4	6	5	5	5
Coef. Correlación (r)	0,99722	0,98456	0,99657	0,98653	0,99159	0,99947
Coef. Determinación (r ²)	0,99444	0,96935	0,99315	0,97324	0,98326	0,99895
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	1,780	----	----	1,469

- Tabla CLVI -

En presencia de media dosis, la cinética que mejor se ajusta a los resultados estudiados es la de orden 0, mientras que en presencia de una dosis es la de Weibull.

IV.5.8.4) TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la siguiente tabla se recogen los tiempos extrapolados para obtener una cantidad de principio activo cedido del 50, 70 y 80% respectivamente. Dichos tiempos han sido calculados para los tres modelos cinéticos evaluados, aunque en la presente tabla sólo se recogen los determinados según la cinética de mejor ajuste. En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) ambos a los 30 minutos:

PARÁMETRO	HCl 0,1N	ANTIÁCIDO "A"		ANTIÁCIDO "B"	
		½ DOSIS	1 DOSIS	½ DOSIS	1 DOSIS
t ₅₀ (min)	1,097	0,547	0,811	1,533	1,191
t ₇₀ (min)	1,573	0,976	1,126	2,002	1,634
t ₈₀ (min)	1,902	1,323	1,376	2,236	1,931
AJUSTE	Weibull	Weibull	Orden 1	Orden 0	Weibull
ED ₃₀ (%)	95,989	97,848	98,165	93,864	96,861
TMD ₃₀ (min)	1,203	0,645	0,551	1,841	0,942

- Tabla CLVII -

IV.5.8.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

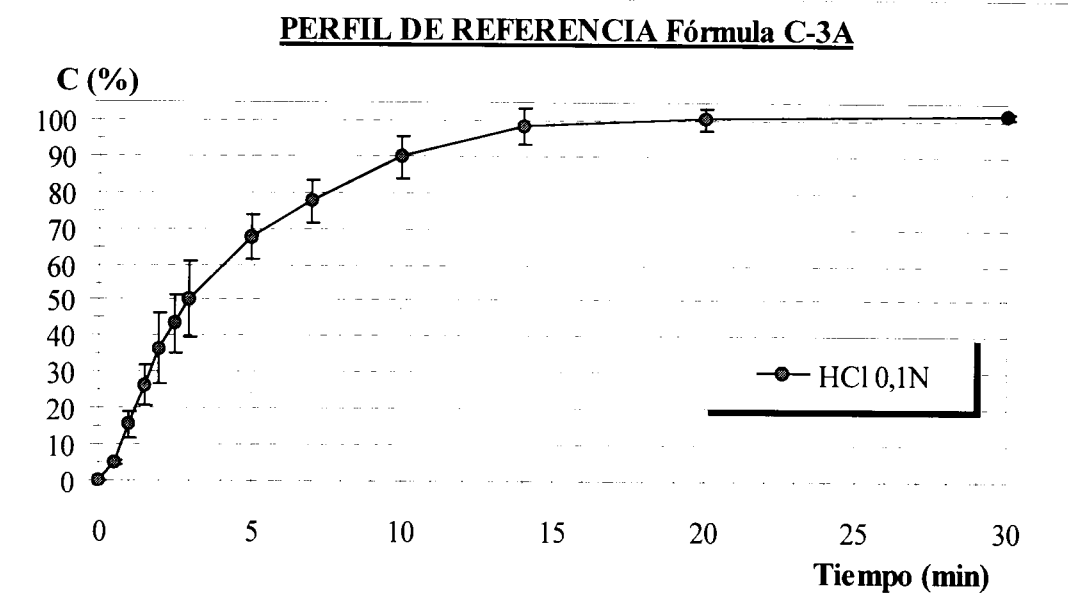
Formulación que exhibe en el medio de referencia una rápida liberación del principio activo como se deduce del perfil de disolución y de los tiempos extrapolados obtenidos. De esta manera, puede observarse como el t₈₀ no llega a los 2 minutos obteniéndose una cesión completa en no más de 5 minutos con una ED₃₀ superior al 95%.

La presencia de cualquiera de los agentes antiácidos ensayados, tanto con media dosis como con una dosis, no repercuten en retardos en la liberación de isoniazida.

Por lo tanto, esta formulación en los ensayos in vitro realizados, no se va alterada por la presencia en el medio de almagato o magaldrato, por lo que a priori, podrían administrarse ambas terapias concomitantemente sin modificar sus efectos.

IV.5.9. FÓRMULA C-3A

IV.5.9.1) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN HCl 0,1N.



- Fig. 101 -

pH del medio: 0,83

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

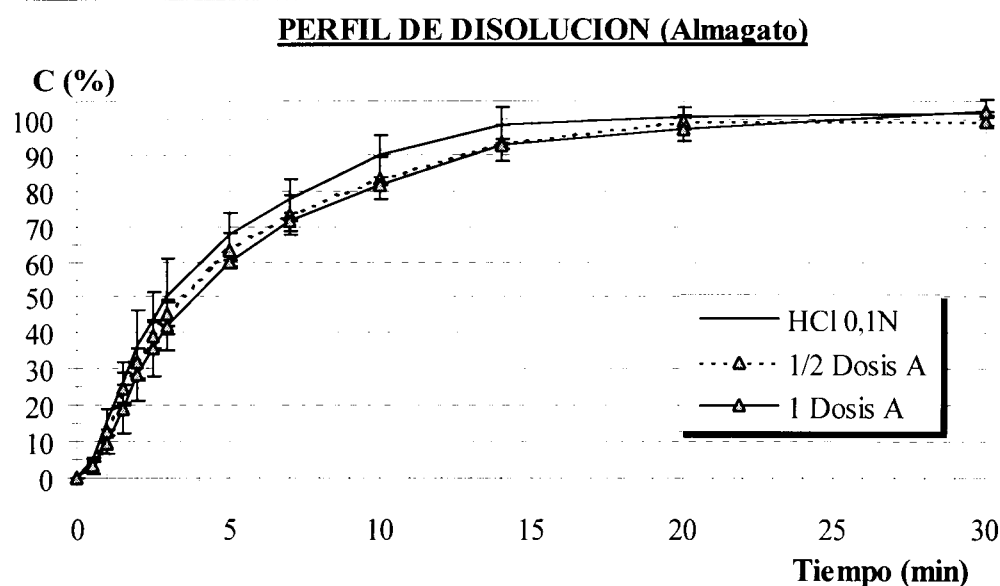
En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir del perfil de referencia:

Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	19,44090	4,62987	-0,71988
Error estándar de a	4,85814	0,01897	0,02554
Pendiente (b)	7,85352	-0,22736	1,11676
Error estándar de b	0,98024	0,00428	0,03820
Número de puntos	8	10	9
Coef. Correlación (r)	0,95630	0,99859	0,99593
Coef. Determinación (r ²)	0,91452	0,99718	0,99188
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	4,412

- Tabla CLVIII -

Considerando los resultados expuestos en la tabla anterior, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados, es la de orden 1.

IV.5.9.2) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “A”



- Fig. 102 -

pH del medio
1 Dosis: 4,41
½ Dosis: 1,39

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

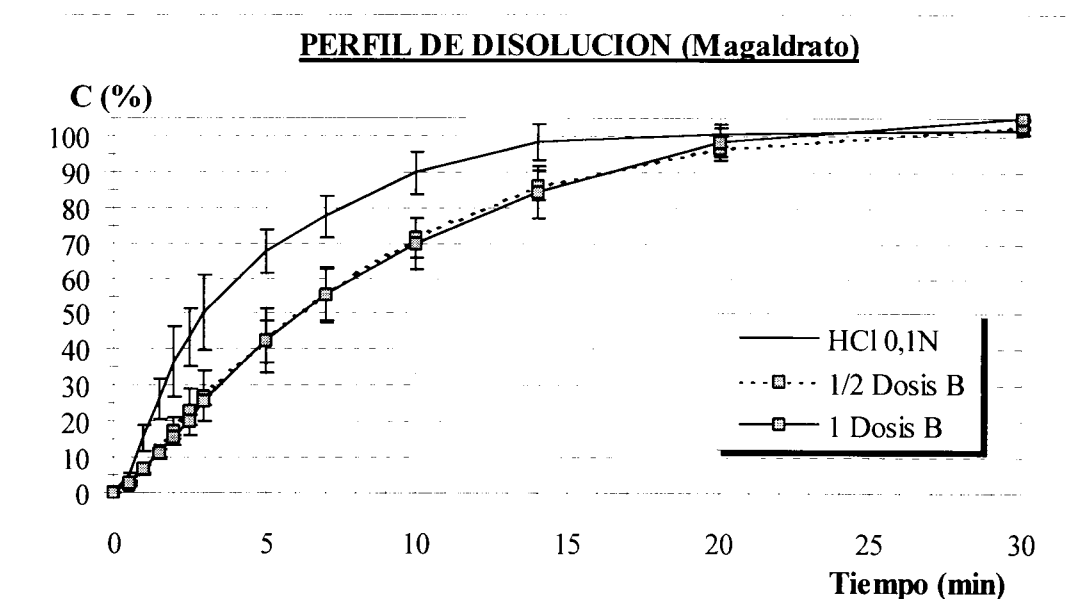
Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “A”		½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull	
Ordenada en origen (a)	30,1000	4,60271	-0,73111	20,5598	4,64259	-0,76751	
Error estándar de a	5,01719	0,02786	0,02687	4,27972	0,02163	0,01602	
Pendiente (b)	5,01727	-0,18844	1,03721	6,62227	-0,18338	1,02428	
Error estándar de b	0,67281	0,00422	0,03372	0,75410	0,00266	0,02120	
Número de puntos	7	9	9	6	12	7	
Coef. Correlación (r)	0,95786	0,99825	0,99963	0,97503	0,99895	0,99893	
Coef. Determinación (r ²)	0,91750	0,99650	0,99926	0,95069	0,99790	0,99786	
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	5,069	----	----	5,615	

- Tabla CLIX -

En presencia de media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta es la de Weibull, mientras que con una dosis del mismo se selecciona la de orden 1.

IV.5.9.3) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “B”



pH del medio
1 Dosis: 4,20
½ Dosis: 2,59

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “B” Parámetro	½ Dosis			1 Dosis		
	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	7,82553	4,70784	-1,17015	4,16976	4,69840	-1,15381
Error estándar de a	2,80839	0,02793	0,02221	2,43478	0,02058	0,00838
Pendiente (b)	6,01984	-0,14167	1,30476	6,29023	-0,13465	1,25490
Error estándar de b	0,40145	0,00446	0,03057	0,38851	0,00328	0,01306
Número de puntos	8	10	11	10	10	10
Coef. Correlación (r)	0,98692	0,99607	0,99754	0,98508	0,99763	0,99957
Coef. Determinación (r ²)	0,97401	0,99215	0,99508	0,97039	0,99526	0,99913
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	7,886	----	----	8,307

- Tabla CLX

En presencia de una y media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull.

IV.5.9.4) TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la siguiente tabla se recogen los tiempos extrapolados para obtener una cantidad de principio activo cedido del 50, 70 y 80% respectivamente. Dichos tiempos han sido calculados para los tres modelos cinéticos evaluados, aunque en la presente tabla sólo se recogen los determinados según la cinética de mejor ajuste. En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) ambos a los 30 minutos:

PARÁMETRO	HCl 0,1N	ANTIÁCIDO "A"		ANTIÁCIDO "B"	
		½ DOSIS	1 DOSIS	½ DOSIS	1 DOSIS
t ₅₀ (min)	3,157	3,580	3,984	5,954	6,203
t ₇₀ (min)	5,404	6,062	6,770	9,091	9,631
t ₈₀ (min)	7,187	8,019	8,981	11,356	12,138
AJUSTE	Orden 1	Weibull	Orden 1	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	85,696	82,137	81,195	75,084	75,348
TMD ₃₀ (min)	4,291	5,305	5,641	7,475	7,396

- Tabla CLXI -

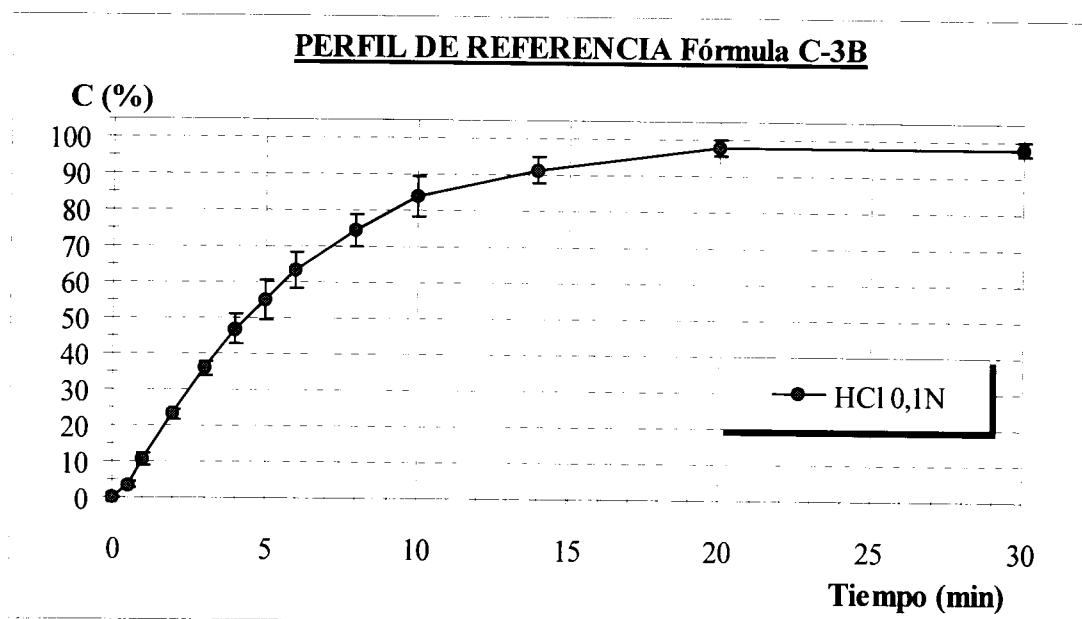
IV.5.9.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

En el medio de referencia, el diseño galénico propuesto, libera el principio activo en menos de 15 minutos con un t₈₀ de aproximadamente 7 minutos. La ED₃₀ es del 86%.

La incorporación al medio de disolución de los agentes antiácidos evaluados provoca diferencias en los parámetros evaluados en función de la dosis y naturaleza del mismo. De esta manera, la presencia de media dosis de almagato no parece afectar a la disolución de isoniazida al menos de manera estadísticamente significativa pues aunque se aprecian ligeros retardos, éstos están englobados dentro del intervalo de error del perfil de referencia. Cuando en el medio se incorpora una dosis del mismo, existe un retardo moderado del mismo, obteniéndose descensos de un 5% en la ED₃₀ con respecto a la de referencia. La presencia de magaldrato produce incrementos notables, independientemente de la dosis ensayada, en todos los tiempos extrapolados que casi se duplican. Se producen además descensos en la ED₃₀ superiores al 15%.

IV.5.10. FÓRMULA C-3B

IV.5.10.1) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN HCl 0,1N.



- Fig. 104 -

pH del medio: 0,81

- **AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

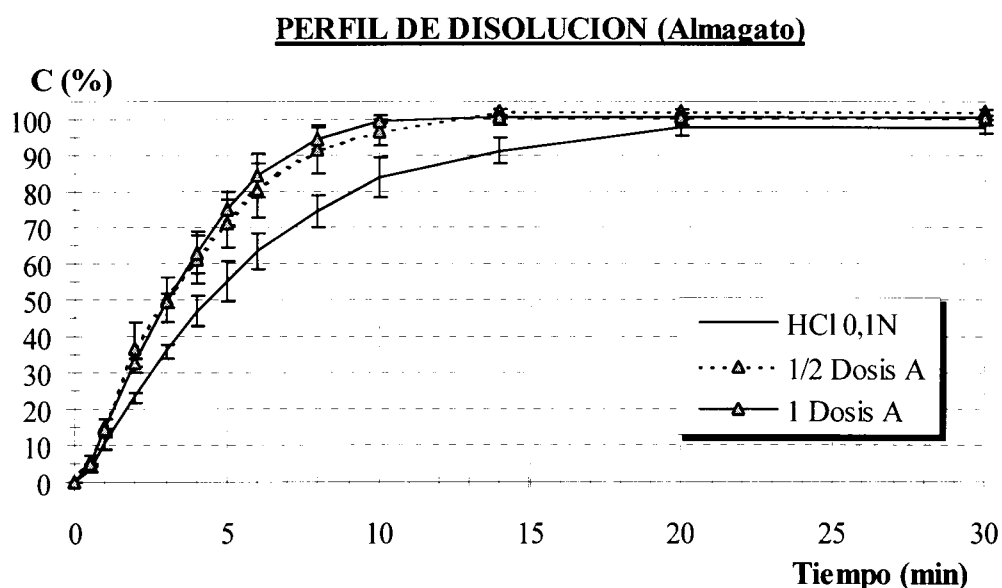
En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir del perfil de referencia:

Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	12,79584	4,68898	-0,98558
Error estándar de a	5,24299	0,01836	0,02189
Pendiente (b)	6,72068	-0,18195	1,25125
Error estándar de b	0,78049	0,00273	0,03097
Número de puntos	10	10	10
Coef. Correlación (r)	0,95006	0,99910	0,99756
Coef. Determinación (r ²)	0,90261	0,99820	0,99512
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	6,133

- Tabla CLXII -

Considerando los resultados expuestos en la tabla anterior, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados, es la de orden 1.

IV.5.10.2) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “A”



- Fig. 105 -

pH del medio
1 Dosis: 4,34
½ Dosis: 1,47

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

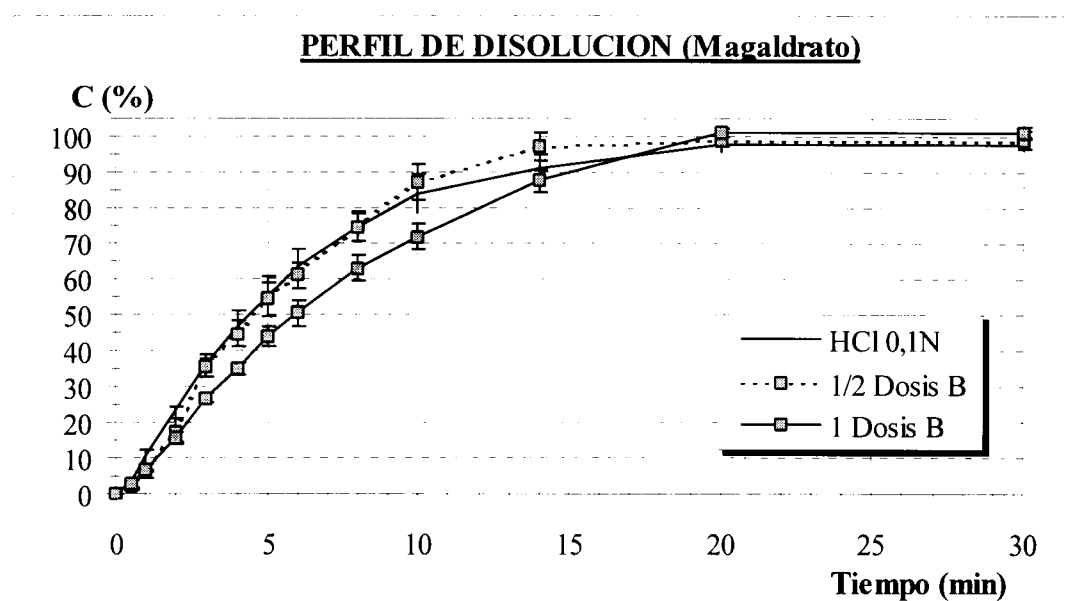
Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “A”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	21,7325	4,94401	-0,80553	9,47270	4,99223	-0,82459
Error estándar de a	4,14122	0,11220	0,01499	3,36723	0,09567	0,01437
Pendiente (b)	9,28322	-0,33839	1,33035	12,8765	-0,36308	1,40219
Error estándar de b	0,81742	0,02215	0,02344	0,79366	0,02255	0,02363
Número de puntos	6	6	9	5	5	7
Coef. Correlación (r)	0,98484	0,99154	0,99892	0,99435	0,99426	0,99929
Coef. Determinación (r ²)	0,96992	0,98316	0,99783	0,98873	0,98856	0,99858
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	4,032	----	----	3,873

- Tabla CLXIII -

En presencia de una y media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull.

IV.5.10.3) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “B”



pH del medio
1 Dosis: 4,17
½ Dosis: 2,41

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “B”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	17,3547	4,74138	-1,14572	5,56642	4,73758	-1,16183
Error estándar de a	5,67148	0,05650	0,02299	3,04849	0,04014	0,01101
Pendiente (b)	6,40493	-0,19808	1,46961	6,50084	-0,14887	1,29605
Error estándar de b	0,75620	0,01118	0,03595	0,45381	0,00598	0,01558
Número de puntos	8	10	9	10	10	10
Coef. Correlación (r)	0,96063	0,98749	0,99791	0,98106	0,99362	0,99942
Coef. Determinación (r ²)	0,92282	0,97513	0,99583	0,96248	0,98728	0,99885
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	6,020	----	----	7,878

- Tabla CLXIV -

En presencia de una y media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull.

IV.5.10.4) TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la siguiente tabla se recogen los tiempos extrapolados para obtener una cantidad de principio activo cedido del 50, 70 y 80% respectivamente. Dichos tiempos han sido calculados para los tres modelos cinéticos evaluados, aunque en la presente tabla sólo se recogen los determinados según la cinética de mejor ajuste. En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) ambos a los 30 minutos:

PARÁMETRO	HCl 0,1N	ANTIÁCIDO "A"		ANTIÁCIDO "B"	
		½ DOSIS	1 DOSIS	½ DOSIS	1 DOSIS
t ₅₀ (min)	4,270	2,306	2,982	4,691	5,938
t ₇₀ (min)	7,078	4,636	4,421	6,831	9,092
t ₈₀ (min)	9,306	5,766	5,438	8,322	11,374
AJUSTE	Orden 1	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	79,788	88,890	88,662	81,135	76,586
TMD ₃₀ (min)	6,064	3,333	3,402	5,660	7,024

- Tabla CLXV -

IV.5.10.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

En el medio de disolución de referencia, la capacidad de liberación del principio activo es moderada con t₈₀ de 9 minutos pero con cesiones totales de 20 a 30 minutos y ED₃₀ del 80%.

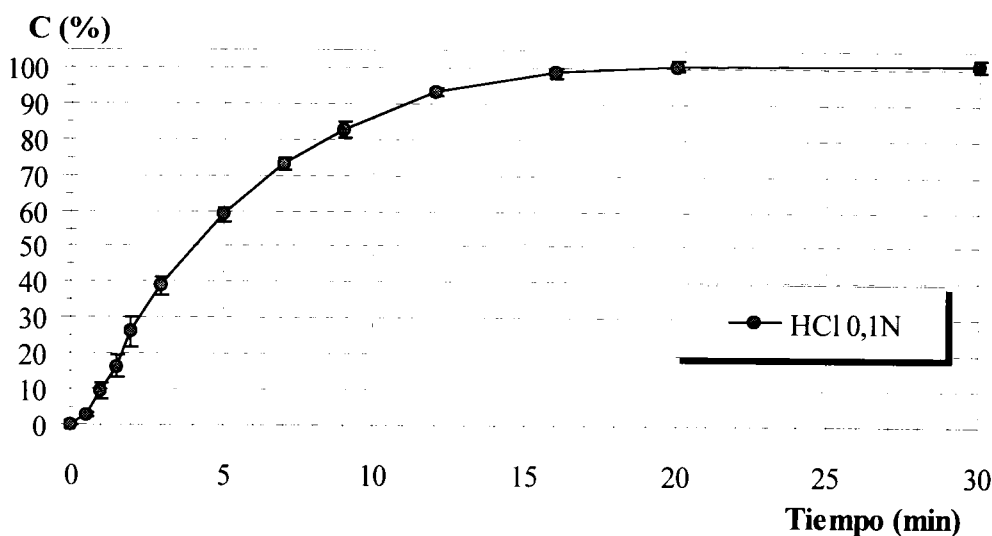
En presencia de almagato, independientemente de la dosis, se favorece la liberación del principio activo a pesar de lo que cabría esperar, con incrementos de la ED₃₀ de más de un 10% con respecto a la obtenida en HCl 0,1N y reducciones notables en todos los tiempos extrapolados.

La presencia de media dosis de magaldrato no produce diferencias significativas con respecto al medio de referencia. Una dosis del mismo repercute de manera moderada en la liberación de la isoniazida produciendo incrementos en los tiempos extrapolados de un 25% y disminuciones en la ED₃₀ de un 5%.

IV.5.11. FÓRMULA H-3A

IV.5.11.1) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN HCl 0,1N.

PERFIL DE REFERENCIA Fórmula H-3A



- Fig. 107-

pH del medio: 0,86

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

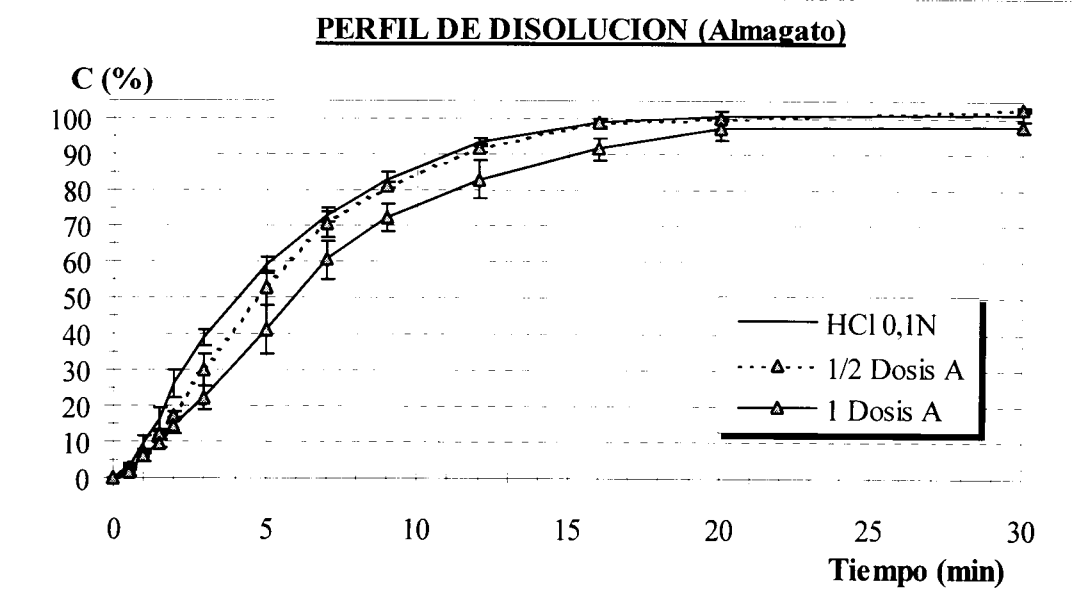
En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir del perfil de referencia:

Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	2,79849	4,79527	-0,96601
Error estándar de a	2,77753	0,05620	0,02087
Pendiente (b)	9,76260	-0,22859	1,30612
Error estándar de b	0,63628	0,00895	0,02779
Número de puntos	9	8	9
Coef. Correlación (r)	0,98546	0,99543	0,99842
Coef. Determinación (r ²)	0,97112	0,99088	0,99684
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	5,490

- Tabla CLXVI -

Considerando los resultados expuestos en la tabla anterior, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados, es la de Weibull.

IV.5.11.2) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “A”



- Fig. 108 -

pH del medio
1 Dosis: 4,46
½ Dosis: 1,49

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

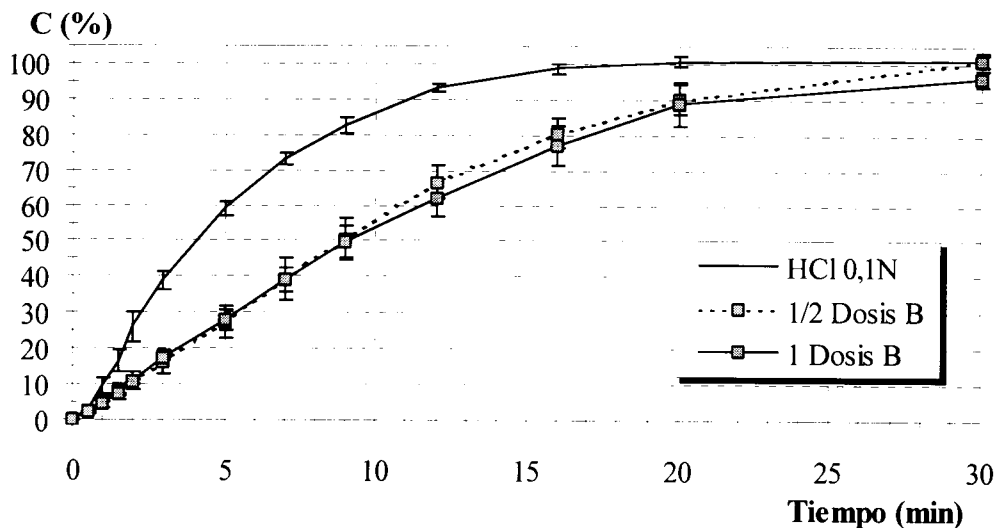
ANTIÁCIDO “A”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	-0,8075	4,8502	-1,1362	-0,0554	4,7899	-1,2261
Error estándar de a	1,6114	0,0505	0,0073	2,0180	0,0319	0,0150
Pendiente (b)	9,6889	-0,2180	1,4294	7,5723	-0,1625	1,3671
Error estándar de b	0,3691	0,0080	0,0108	0,3593	0,0040	0,0199
Número de puntos	9	8	8	10	9	9
Coef. Correlación (r)	0,99496	0,99593	0,99983	0,99112	0,99788	0,99926
Coef. Determinación (r ²)	0,98994	0,99188	0,99966	0,98231	0,99577	0,99851
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	6,235	----	----	7,886

- Tabla CLXVII -

En presencia de una y media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull.

IV.5.11.3) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “B”

PERFIL DE DISOLUCION (Magaldrato)



- Fig. 109 -

pH del medio
1 Dosis: 4,16
½ Dosis: 3,19

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “B”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	3,16004	4,93991	-1,30533	2,65328	5,04431	-1,34259
Error estándar de a	2,23914	0,08154	0,01959	1,72811	0,08299	0,01160
Pendiente (b)	4,74098	-0,12638	1,23554	4,63080	-0,12474	1,25479
Error estándar de b	0,22720	0,00695	0,02480	0,18388	0,00475	0,01336
Número de puntos	10	7	11	11	6	12
Coef. Correlación (r)	0,99094	0,99253	0,99819	0,99298	0,99711	0,99943
Coef. Determinación (r^2)	0,98196	0,98511	0,99639	0,98601	0,99423	0,99887
T_d o $t_{63,2}$ (min)	----	----	11,389	----	----	11,748

- Tabla CLXVIII -

En presencia de una y media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull.

IV.5.11.4) TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la siguiente tabla se recogen los tiempos extrapolados para obtener una cantidad de principio activo cedido del 50, 70 y 80% respectivamente. Dichos tiempos han sido calculados para los tres modelos cinéticos evaluados, aunque en la presente tabla sólo se recogen los determinados según la cinética de mejor ajuste. En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) ambos a los 30 minutos:

PARÁMETRO	HCl 0,1N	ANTIÁCIDO "A"		ANTIÁCIDO "B"	
		½ DOSIS	1 DOSIS	½ DOSIS	1 DOSIS
t ₅₀ (min)	4,147	4,825	6,031	8,466	8,772
t ₇₀ (min)	6,329	7,100	9,033	13,235	13,621
t ₈₀ (min)	7,904	8,698	11,169	16,740	17,166
AJUSTE	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	83,145	81,569	75,350	66,440	64,227
TMD ₃₀ (min)	5,056	5,529	7,395	10,068	10,732

- Tabla CLXIX -

IV.5.11.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

La disolución de isoniazida en el medio de referencia es completa a los 15 minutos con un t₈₀ próximo a los 8 minutos. La ED₃₀ es del 83% lo cual, unido a los resultados anteriores demuestran una adecuada disolución.

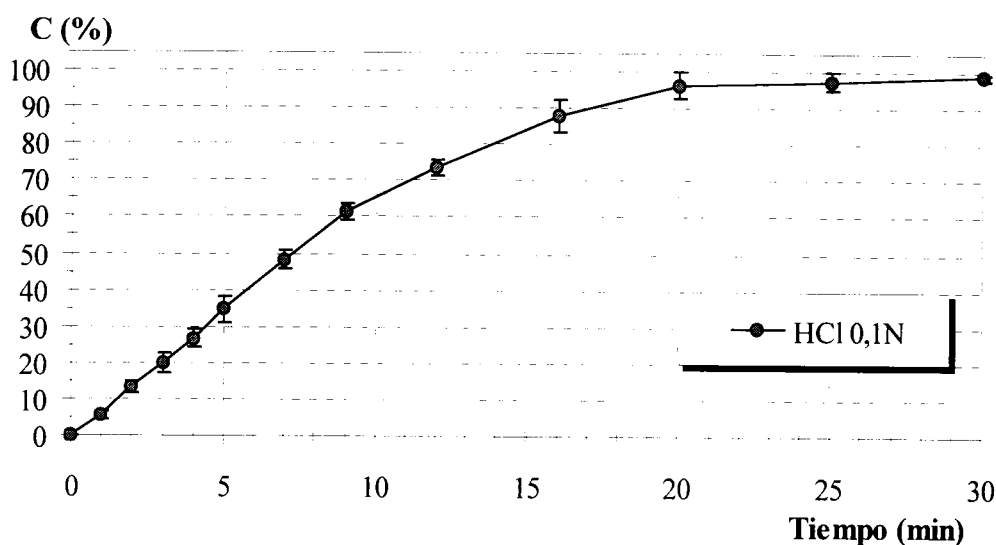
La presencia de media dosis de almagato no produce diferencias estadísticamente significativas. Una dosis del mismo antiácido, produce incrementos de los tiempos evaluados de entre 40% a un 45% y reducciones de la ED₃₀ superiores al 10%.

Al incorporar magaldrato al medio de referencia, media o una dosis, se duplican todos los tiempos considerados produciéndose reducciones de la ED₃₀ próximas al 25%. Por lo tanto, se destaca la notable interacción producida sobre la liberación de la isoniazida al medio entre el diseño galénico estudiado y el magaldrato.

IV.5.12. FÓRMULA H-3B

IV.5.12.1) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN HCl 0,1N.

PERFIL DE REFERENCIA Fórmula H-3B



- Fig. 110-

pH del medio: 0,80

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir del perfil de referencia:

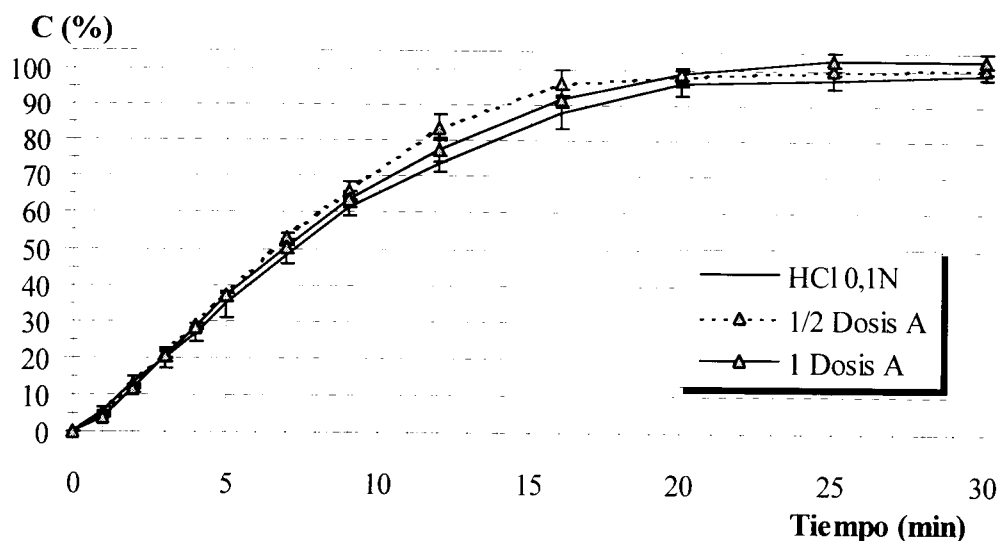
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	14,37185	5,00690	-1,25296
Error estándar de a	4,56486	0,10325	0,01550
Pendiente (b)	4,77732	-0,15308	1,28456
Error estándar de b	0,43328	0,00980	0,01999
Número de puntos	5	5	9
Coef. Correlación (r)	0,98789	0,99391	0,99915
Coef. Determinación (r ²)	0,97592	0,98785	0,99831
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	9,449

- Tabla CLXX -

Considerando los resultados expuestos en la tabla anterior, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados, es la de Weibull.

IV.5.12.2) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “A”

PERFIL DE DISOLUCION (Almagato)



- Fig. 111 -

pH del medio
1 Dosis: 4,45
½ Dosis: 1,40

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

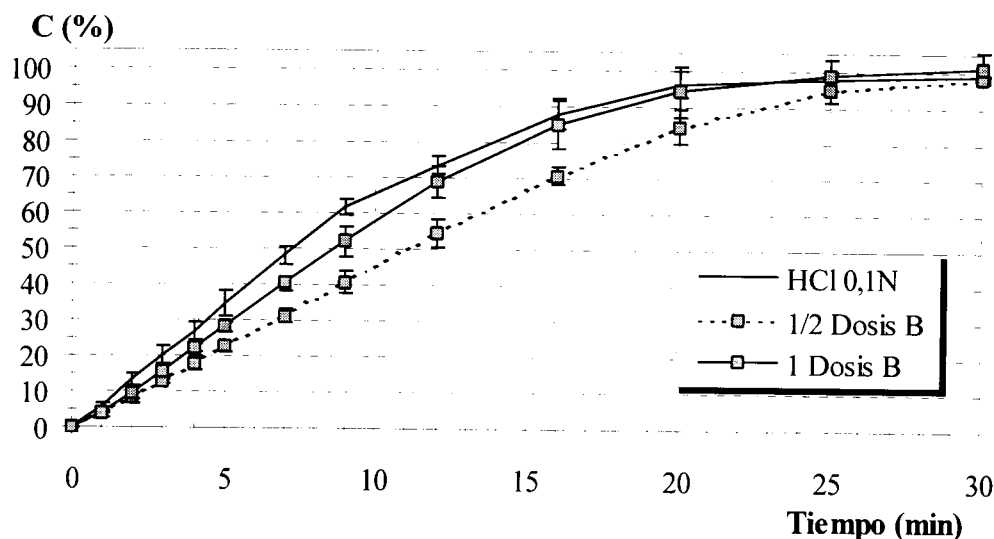
ANTIÁCIDO “A”	½ Dosis			1 Dosis		
	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	-0,5921	4,9774	-1,3312	11,6264	5,0803	-1,3753
Error estándar de a	0,9862	0,0960	0,0288	3,9696	0,1327	0,0297
Pendiente (b)	7,2420	-0,1725	1,4743	5,2684	-0,1766	1,4859
Error estándar de b	0,1631	0,0131	0,0342	0,4069	0,0136	0,0352
Número de puntos	9	6	10	6	6	10
Coef. Correlación (r)	0,99823	0,98871	0,99786	0,98828	0,98834	0,99776
Coef. Determinación (r ²)	0,99646	0,97755	0,99572	0,97669	0,97681	0,99553
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	7,998	----	----	8,425

- Tabla CLXXI -

En presencia de una y media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull.

IV.5.12.3) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “B”

PERFIL DE DISOLUCION (Magaldrato)



- Fig. 112 -

pH del medio
1 Dosis: 4,14
½ Dosis: 2,07

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “B”	½ Dosis			1 Dosis		
	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	0,3791	4,9881	-1,4601	-0,1326	5,0789	-1,4306
Error estándar de a	0,6108	0,1109	0,0261	0,9790	0,1171	0,0244
Pendiente (b)	4,3436	-0,1065	1,2745	5,5456	-0,1431	1,3998
Error estándar de b	0,0645	0,0088	0,0310	0,1280	0,0111	0,0290
Número de puntos	11	6	10	10	5	10
Coef. Correlación (r)	0,99901	0,98664	0,99764	0,99788	0,99108	0,99829
Coef. Determinación (r ²)	0,99802	0,97347	0,99529	0,99576	0,98224	0,99659
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	13,983	----	----	10,519

- Tabla CLXXII -

En presencia de media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados estudiados es la orden 0, mientras que con una dosis es la de Weibull.

IV.5.12.4) TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la siguiente tabla se recogen los tiempos extrapolados para obtener una cantidad de principio activo cedido del 50, 70 y 80% respectivamente. Dichos tiempos han sido calculados para los tres modelos cinéticos evaluados, aunque en la presente tabla sólo se recogen los determinados según la cinética de mejor ajuste. En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) ambos a los 30 minutos:

PARÁMETRO	HCl 0,1N	ANTIÁCIDO "A"		ANTIÁCIDO "B"	
		½ DOSIS	1 DOSIS	½ DOSIS	1 DOSIS
t ₅₀ (min)	7,104	6,237	6,583	11,424	8,096
t ₇₀ (min)	10,918	9,071	9,546	16,029	12,010
t ₈₀ (min)	13,686	11,045	11,605	18,331	14,777
AJUSTE	Weibull	Weibull	Weibull	Orden 0	Weibull
ED ₃₀ (%)	71,532	75,494	74,524	60,516	68,590
TMD ₃₀ (min)	8,540	7,352	7,643	11,845	9,423

- Tabla CLXXIII -

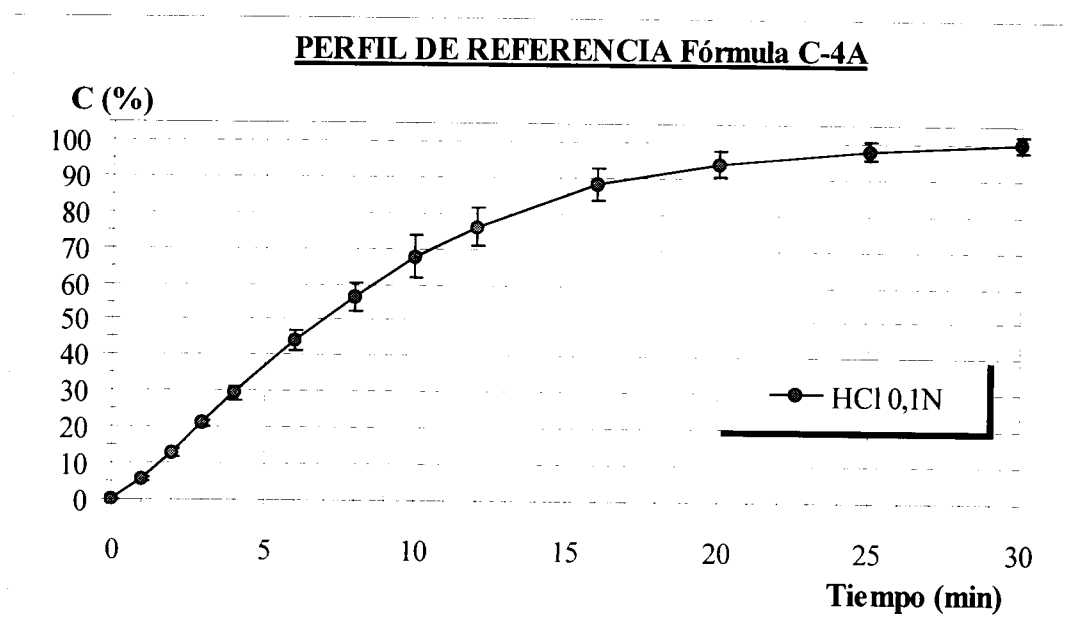
IV.5.12.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

La disolución en el medio de referencia presenta una velocidad moderada con un t₈₀ próximo a los 15 minutos y cesiones completas a partir de los 20-25 minutos. La ED₃₀ ronda el 70%.

La incorporación de almagato al medio no se traduce en variaciones estadísticamente significativas con respecto al de referencia. Lo mismo sucede con una dosis de magaldrato. Sin embargo, al añadir media dosis de este último antiácido se producen reducciones en la ED₃₀ superiores al 15% e incrementos en los tiempos extrapolados próximos al 50%. De esta manera, media dosis de magaldrato si parece afectar a la liberación al medio de isoniazida en el diseño galénico propuesto, mientras que las diferencias no son significativas en las otras situaciones evaluadas.

IV.5.13. FÓRMULA C-4A

IV.5.13.1) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN HCl 0,1N.



- Fig. 113 -

pH del medio: 0,90

- **AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

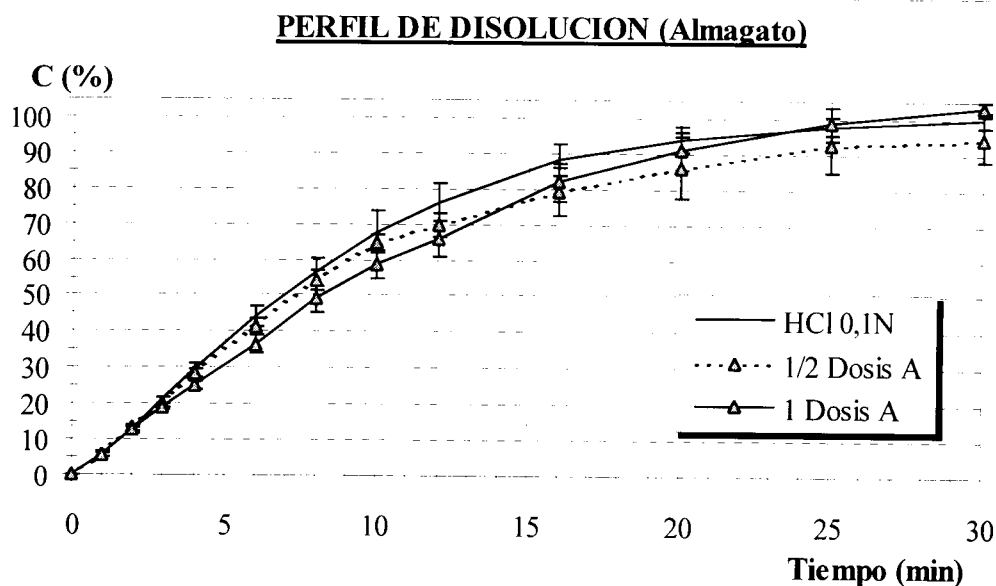
En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir del perfil de referencia:

Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	9,49772	4,82127	-1,25022
Error estándar de a	4,46817	0,04952	0,00302
Pendiente (b)	4,88295	-0,14443	1,30500
Error estándar de b	0,44026	0,00488	0,00351
Número de puntos	10	10	10
Coef. Correlación (r)	0,96899	0,99547	0,99997
Coef. Determinación (r ²)	0,93894	0,99095	0,99994
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	9,079

- Tabla CLXXIV -

Considerando los resultados expuestos en la tabla anterior, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados, es la de Weibull.

IV.5.13.2) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “A”



- Fig. 114 -

pH del medio
1 Dosis: 4,42
½ Dosis: 1,46

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

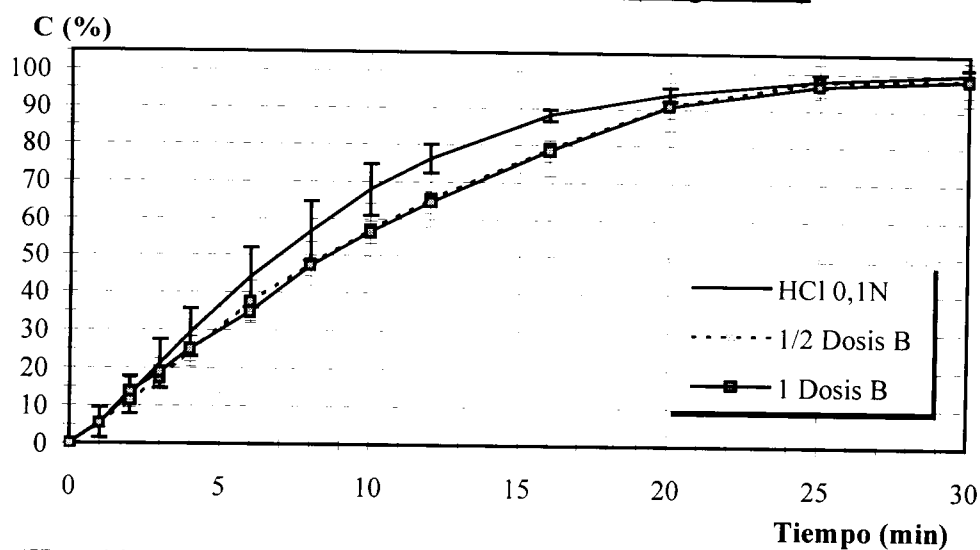
ANTIÁCIDO “A”	½ Dosis			1 Dosis		
	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	13,5639	4,6677	-1,1808	22,7184	5,0686	-1,3040
Error estándar de a	4,7551	0,0210	0,0232	3,5867	0,1021	0,0336
Pendiente (b)	4,1396	-0,1033	1,1599	3,5232	-0,1385	1,2660
Error estándar de b	0,4447	0,0020	0,0256	0,2583	0,0079	0,0352
Número de puntos	9	9	9	5	6	8
Coef. Correlación (r)	0,96190	0,99874	0,99830	0,99203	0,99354	0,99769
Coef. Determinación (r ²)	0,92525	0,99747	0,99661	0,98413	0,98712	0,99539
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	10,424	----	----	10,716

- Tabla CLXXV -

En presencia de una y media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull.

IV.5.13.3) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “B”

PERFIL DE DISOLUCION (Magaldrato)



- Fig. 115 -

pH del medio
1 Dosis: 4,39
½ Dosis: 2,15

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “B”	½ Dosis			1 Dosis		
	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	11,6283	4,89095	-1,31813	4,40102	4,69356	-1,23390
Error estándar de a	3,86152	0,09669	0,03106	1,71199	0,03154	0,01986
Pendiente (b)	3,88379	-0,12309	1,29070	4,91629	-0,09621	1,15923
Error estándar de b	0,30026	0,00854	0,03166	0,20462	0,00377	0,02492
Número de puntos	10	8	12	9	9	9
Coef. Correlación (r)	0,97692	0,98586	0,99700	0,99399	0,99467	0,99839
Coef. Determinación (r ²)	0,95437	0,97191	0,99402	0,98802	0,98937	0,99678
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	10,502	----	----	11,599

- Tabla CLXXVI -

En presencia de una y media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull.

IV.5.13.4) TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la siguiente tabla se recogen los tiempos extrapolados para obtener una cantidad de principio activo cedido del 50, 70 y 80% respectivamente. Dichos tiempos han sido calculados para los tres modelos cinéticos evaluados, aunque en la presente tabla sólo se recogen los determinados según la cinética de mejor ajuste. En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) ambos a los 30 minutos:

PARÁMETRO	HCl 0,1N	ANTIÁCIDO "A"		ANTIÁCIDO "B"	
		½ DOSIS	1 DOSIS	½ DOSIS	1 DOSIS
t ₅₀ (min)	6,856	7,600	8,022	7,905	8,455
t ₇₀ (min)	10,466	12,233	12,408	12,126	13,613
t ₈₀ (min)	13,073	15,711	15,606	15,184	17,486
AJUSTE	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	72,097	67,223	68,335	67,021	66,505
TMD ₃₀ (min)	8,371	9,833	9,499	9,894	10,048

- Tabla CLXXVII -

IV.5.13.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

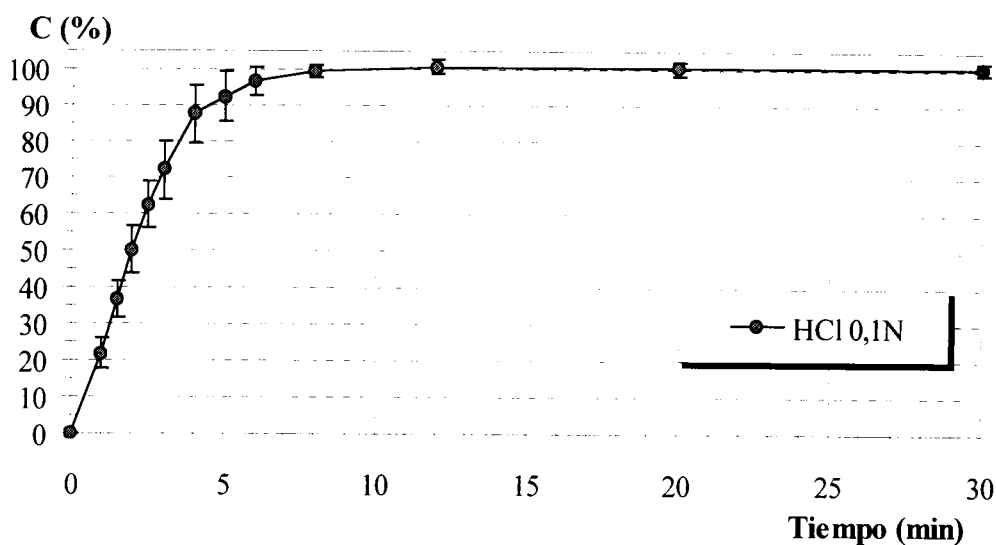
La disolución de isoniazida en el medio de referencia se realiza de manera completa a partir del minuto 25 con un t₇₀ próximo a los 10 minutos. Esto se traduce en ED₃₀ de poco más del 70%.

La inclusión de cualquiera de las dosificaciones de los dos antiácidos evaluados se traduce en ligeros incrementos de los tiempos extrapolados y TMD₃₀ y en descensos de la ED₃₀ de un 8%.

IV.5.14. FÓRMULA C-4B

IV.5.14.1) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN HCl 0,1N.

PERFIL DE REFERENCIA Fórmula C-4B



- Fig. 116 -

pH del medio: 0,90

- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

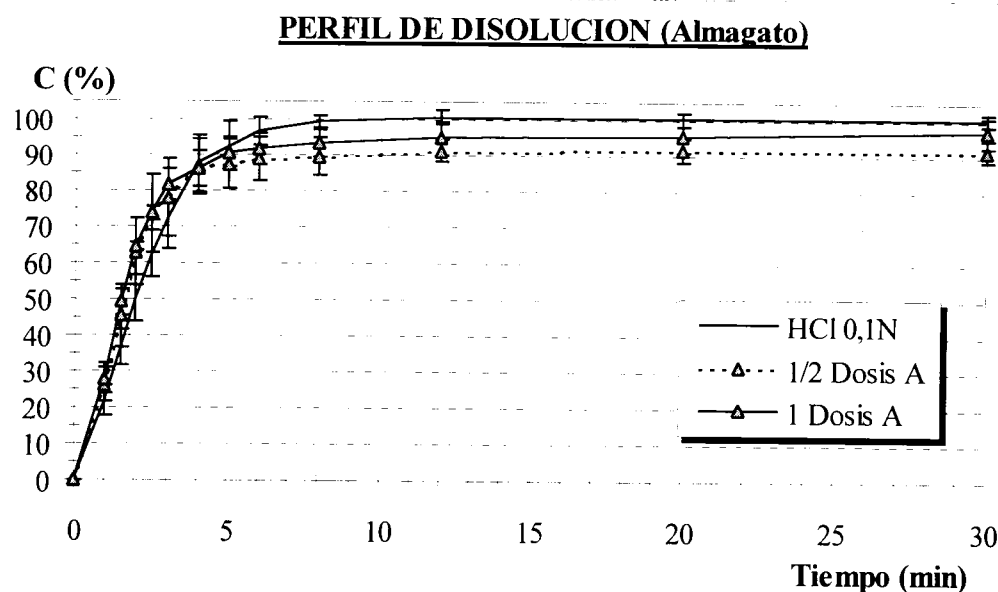
En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir del perfil de referencia:

Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	3,76845	5,07190	-0,60467
Error estándar de a	3,95621	0,08051	0,01272
Pendiente (b)	22,01098	-0,61048	1,49063
Error estándar de b	1,56180	0,02673	0,02888
Número de puntos	6	7	7
Coef. Correlación (r)	0,99008	0,99524	0,99906
Coef. Determinación (r ²)	0,98026	0,99050	0,99813
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	2,545

- Tabla CLXXVIII -

Considerando los resultados expuestos en la tabla anterior, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados, es la de Weibull.

IV.5.14.2) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “A”



- Fig. 117 -

pH del medio
1 Dosis: 4,56
½ Dosis: 1,55

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

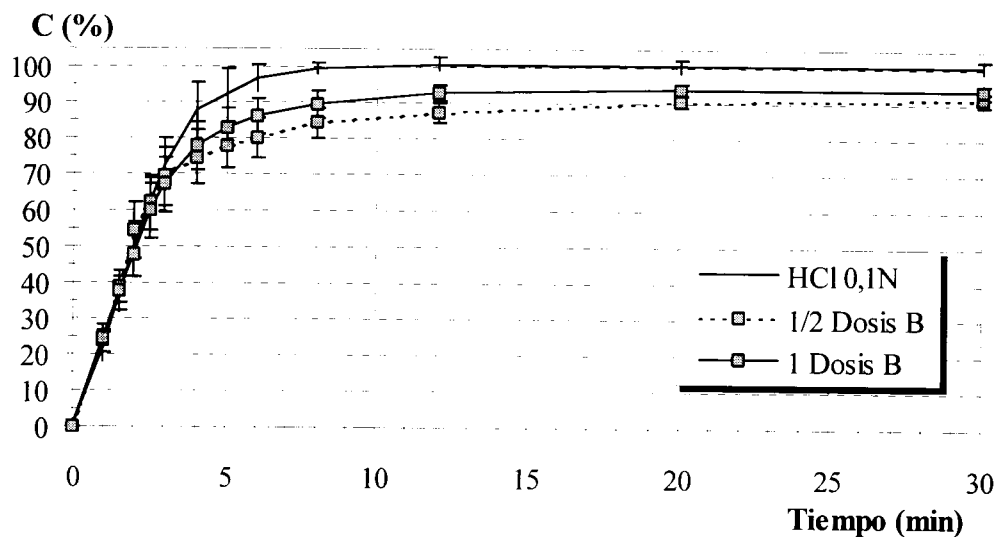
ANTIÁCIDO “A”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	7,71394	4,81698	-0,39236	6,74900	4,94517	-0,45720
Error estándar de a	6,62503	0,08599	0,05020	6,83120	0,01900	0,02450
Pendiente (b)	22,7923	-0,57453	1,20358	26,3195	-0,67671	1,48076
Error estándar de b	2,82492	0,03395	0,12033	3,22026	0,00896	0,07690
Número de puntos	7	6	5	5	5	5
Coef. Correlación (r)	0,96368	0,99309	0,98534	0,97827	0,99974	0,99598
Coef. Determinación (r^2)	0,92867	0,98623	0,97089	0,95702	0,99947	0,99197
T_d o $t_{63,2}$ (min)	----	----	2,118	----	----	2,036

- Tabla CLXXIX -

En presencia de una dosis de antiácido, la cinética seleccionada es la de orden 1, mientras que con media dosis no se obtienen buenos ajustes.

IV.5.14.3) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “B”

PERFIL DE DISOLUCION (Magaldrato)



- Fig. 118 -

pH del medio
1 Dosis: 4,39
½ Dosis: 2,09

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “B”	½ Dosis			1 Dosis		
	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	37,4924	4,2873	-0,3758	29,8782	4,6915	-0,5340
Error estándar de a	6,5395	0,1209	0,0531	6,0838	0,0420	0,0181
Pendiente (b)	8,1091	-0,2373	0,8155	11,2751	-0,3845	1,1700
Error estándar de b	1,7433	0,0322	0,1002	1,7526	0,0139	0,0410
Número de puntos	7	7	7	5	7	7
Coef. Correlación (r)	0,90127	0,95685	0,96428	0,96562	0,99673	0,99694
Coef. Determinación (r²)	0,81229	0,91557	0,92984	0,93242	0,99347	0,99389
T_d o t_{63,2} (min)	----	----	2,889	----	----	2,861

- Tabla CLXXX -

En presencia de una dosis de antiácido, la cinética seleccionada es la de Weibull, mientras que con media dosis no se obtienen buenos ajustes.

IV.5.14.4) TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la siguiente tabla se recogen los tiempos extrapolados para obtener una cantidad de principio activo cedido del 50, 70 y 80% respectivamente. Dichos tiempos han sido calculados para los tres modelos cinéticos evaluados, aunque en la presente tabla sólo se recogen los determinados según la cinética de mejor ajuste. En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) ambos a los 30 minutos:

PARÁMETRO	HCl 0,1N	ANTIÁCIDO "A"		ANTIÁCIDO "B"	
		½ DOSIS	1 DOSIS	½ DOSIS	1 DOSIS
t ₅₀ (min)	1,990	1,575	1,527	1,843	2,091
t ₇₀ (min)	2,882	2,464	2,282	3,628	3,352
t ₈₀ (min)	3,502	3,170	2,881	5,179	4,296
AJUSTE	Weibull	Orden 1	Orden 1	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	92,638	85,941	89,544	82,300	85,675
TMD ₃₀ (min)	2,209	4,218	3,137	5,310	4,298

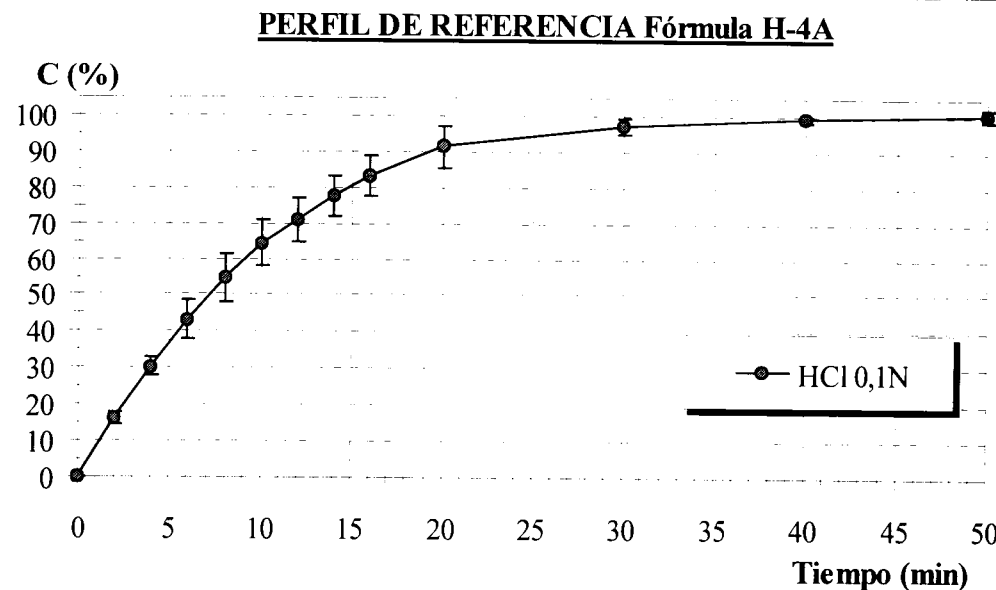
- Tabla CLXXXI -

IV.5.14.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

La liberación total del principio activo en el medio de referencia es muy rápida, poco más de 5 minutos, lo cual se traduce en t₈₀ de poco más de 3 minutos y ED₃₀ superiores al 90%. La incorporación de los agentes antiácidos ensayados en las proporciones seleccionadas posee una moderada repercusión en los parámetros evaluados. De esta manera, la presencia de almagato en el medio se traduce en reducciones de la ED₃₀ respecto a la obtenida en HCl 0,1N, comprendidos entre 3-7% en función de la dosis, mientras que si el antiácido es magaldrato el intervalo se amplía desde un 7% hasta un 11%

IV.5.15. FÓRMULA H-4A

IV.5.15.1) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN HCl 0,1N.



- AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

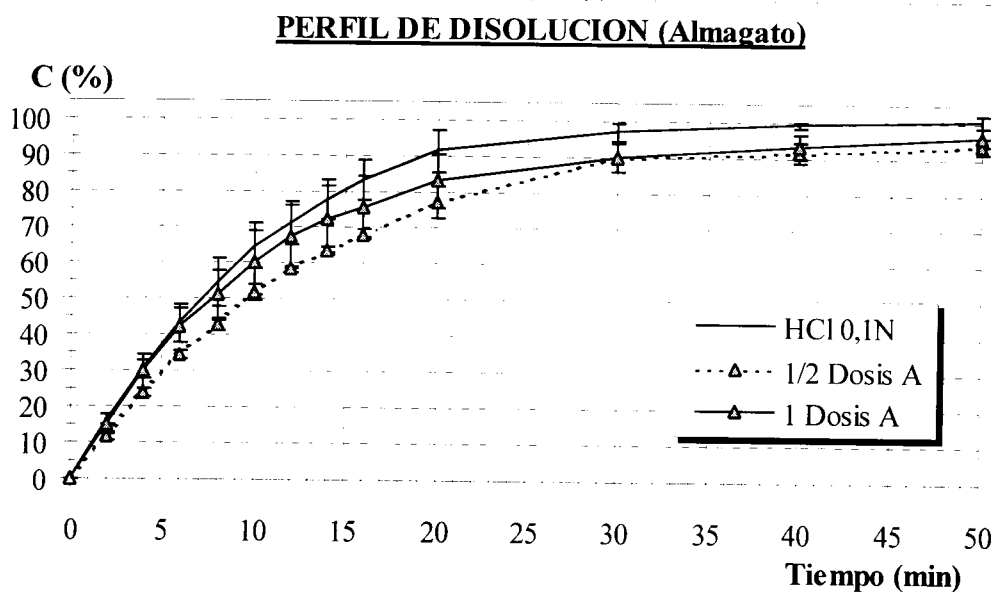
En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir del perfil de referencia:

Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	12,34835	4,70253	-1,11381
Error estándar de a	3,30025	0,02894	0,01882
Pendiente (b)	4,75221	-0,11438	1,13164
Error estándar de b	0,32677	0,00287	0,01937
Número de puntos	8	8	9
Coef. Correlación (r)	0,98611	0,99812	0,99898
Coef. Determinación (r ²)	0,97241	0,99625	0,99795
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	9,644

- Tabla CLXXXII -

Considerando los resultados expuestos en la tabla anterior, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados, es la de Weibull.

IV.5.15.2) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “A”



pH del medio
1 Dosis: 4,49
½ Dosis: 1,49

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

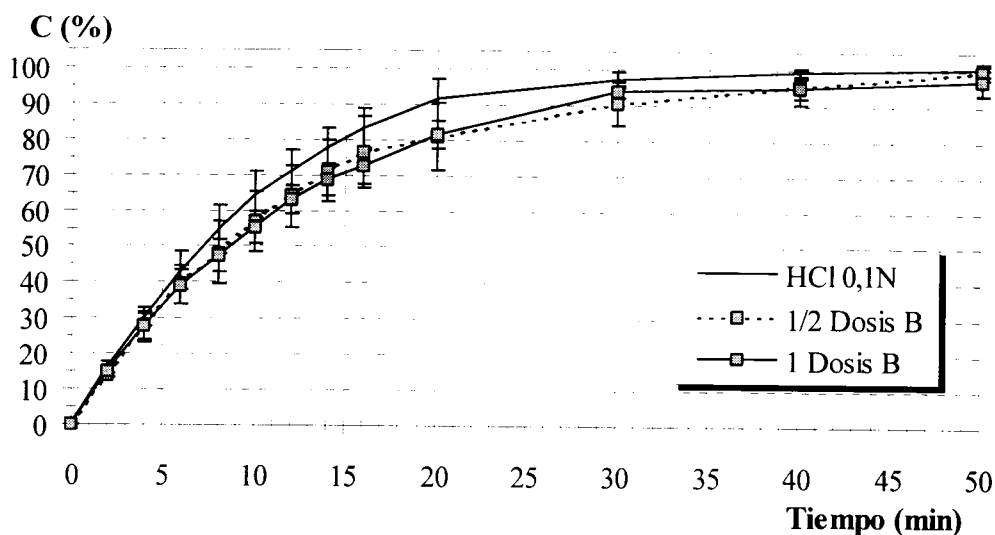
ANTIÁCIDO “A”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	27,5608	4,6832	-1,2024	29,0374	4,5693	-1,0187
Error estándar de a	3,9861	0,0215	0,0154	3,7266	0,0247	0,0202
Pendiente (b)	2,2842	-0,0788	1,0555	2,8965	-0,0877	0,9785
Error estándar de b	0,2463	0,0013	0,0136	0,2851	0,0019	0,0188
Número de puntos	8	8	8	7	7	7
Coef. Correlación (r)	0,96686	0,99915	0,99950	0,97663	0,99884	0,99907
Coef. Determinación (r ²)	0,93481	0,99830	0,99900	0,95380	0,99768	0,99815
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	13,776	----	----	10,993

- Tabla CLXXXIII -

En presencia de una y media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull.

IV.5.15.3) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “B”

PERFIL DE DISOLUCION (Magaldrato)



- Fig. 121 -

pH del medio
1 Dosis: 4,30
½ Dosis: 2,40

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “B”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	24,7651	4,61909	-1,10935	23,9048	4,63190	-1,10331
Error estándar de a	4,05579	0,05108	0,03552	2,88138	0,02559	0,02094
Pendiente (b)	3,06483	-0,08676	1,03763	3,02403	-0,08442	1,01618
Error estándar de b	0,31028	0,00391	0,03313	0,22044	0,00196	0,01954
Número de puntos	7	7	7	7	7	7
Coef. Correlación (r)	0,97532	0,99497	0,99746	0,98697	0,99866	0,99908
Coef. Determinación (r ²)	0,95125	0,98996	0,99493	0,97412	0,99732	0,99815
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	11,725	----	----	12,183

- Tabla CLXXXIV -

En presencia de una y media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull.

IV.5.15.4) TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la siguiente tabla se recogen los tiempos extrapolados para obtener una cantidad de principio activo cedido del 50, 70 y 80% respectivamente. Dichos tiempos han sido calculados para los tres modelos cinéticos evaluados, aunque en la presente tabla sólo se recogen los determinados según la cinética de mejor ajuste. En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) ambos a los 30 minutos:

PARÁMETRO	HCl 0,1N	ANTIÁCIDO "A"		ANTIÁCIDO "B"	
		½ DOSIS	1 DOSIS	½ DOSIS	1 DOSIS
t ₅₀ (min)	6,976	9,735	7,559	8,236	8,494
t ₇₀ (min)	11,363	16,425	13,289	14,022	14,624
t ₈₀ (min)	14,685	21,624	17,878	18,548	19,459
AJUSTE	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	69,674	58,909	64,569	63,025	62,948
TMD ₃₀ (min)	9,098	12,327	10,629	11,093	11,116

- Tabla CLXXXV -

IV.5.15.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

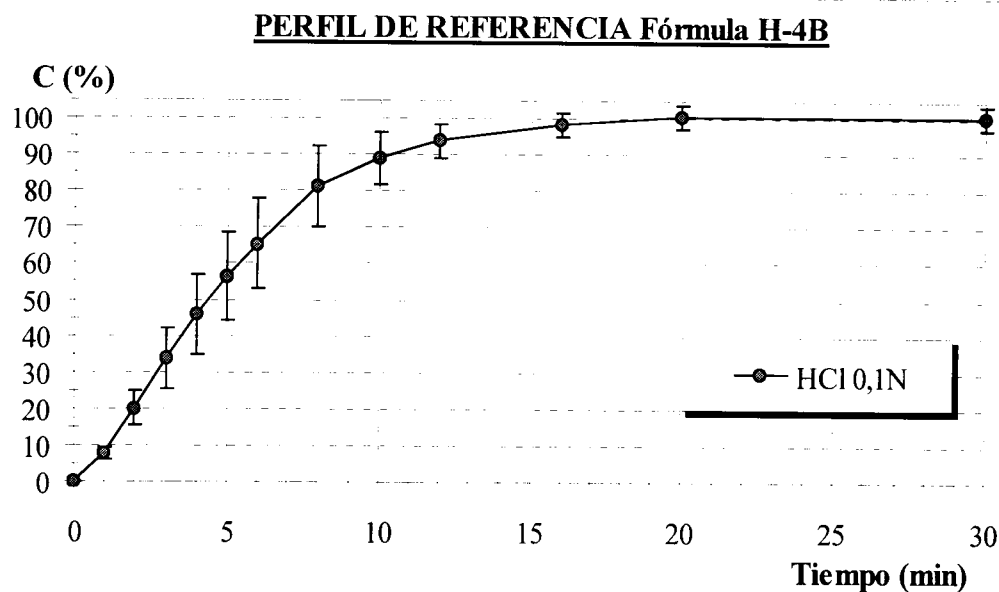
La disolución de isoniazida en HCl 0,1N se realiza de manera completa en 40 minutos con t₈₀ próximo a los 15 minutos y ED₃₀ de un 70%, es decir, se produce una liberación inicial moderada del principio activo para a partir de 15-20 minutos ralentizarse dicho proceso.

La presencia en el medio de una dosis de los antiácidos evaluados, así como media dosis de magaldrato producen una interacción ligera con respecto a los resultados obtenidos en el medio de referencia, lo cual se traduce en valores de ED₃₀ relativa superiores al 90% en todos los casos.

En media dosis de almagato, la disolución de la isoniazida se encuentra más comprometida, según puede deducirse de los incrementos de casi un 50% en los tiempos extrapolados y de la reducción superior al 15% de la ED₃₀.

IV.5.16. FÓRMULA H-4B

IV.5.16.1) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN HCl 0,1N.



- Fig. 122 -

pH del medio: 0,90

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

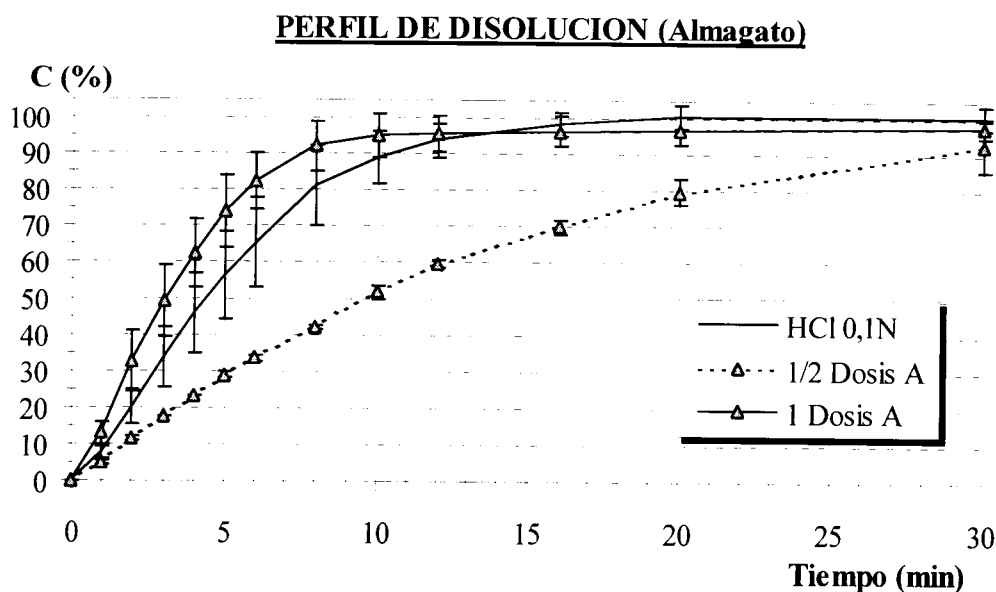
En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir del perfil de referencia:

Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	14,45943	5,04120	-1,06138
Error estándar de a	4,69094	0,06009	0,01472
Pendiente (b)	7,92015	-0,26176	1,40964
Error estándar de b	0,72672	0,00931	0,01927
Número de puntos	6	6	6
Coef. Correlación (r)	0,98358	0,99748	0,99963
Coef. Determinación (r ²)	0,96742	0,99497	0,99925
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	5,662

- Tabla CLXXXVI -

Considerando los resultados expuestos en la tabla anterior, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados, es la de Weibull.

IV.5.16.2) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “A”



- Fig. 123 -

pH del medio
1 Dosis: 4,50
½ Dosis: 1,49

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

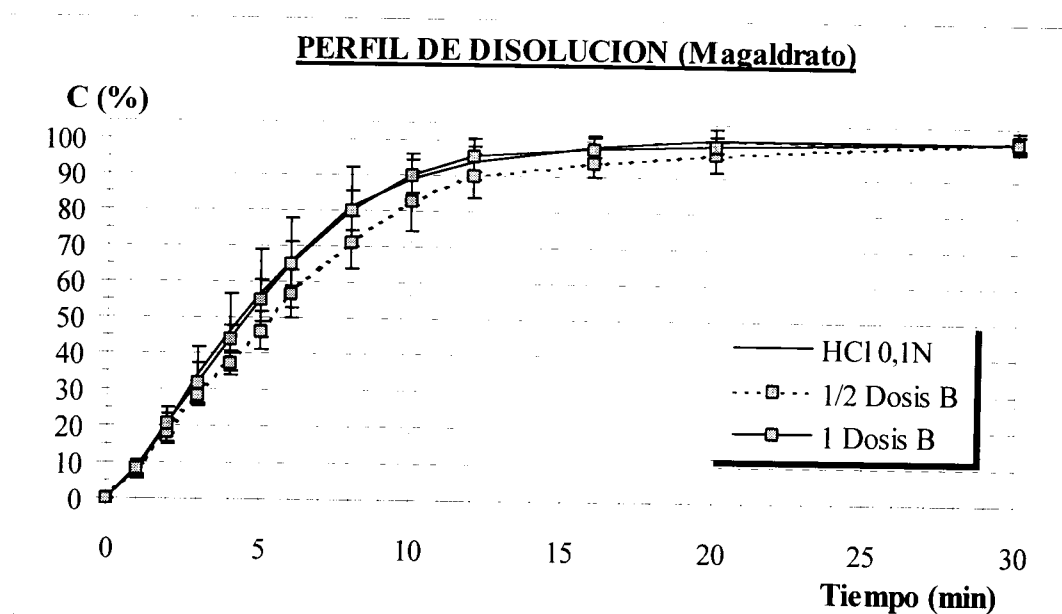
Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “A”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	12,3139	4,7093	-1,2738	11,1043	4,9074	-0,8361
Error estándar de a	3,5505	0,0289	0,0103	6,0756	0,0632	0,0094
Pendiente (b)	3,1469	-0,0877	1,1397	11,3359	-0,3429	1,3829
Error estándar de b	0,2782	0,0023	0,0113	1,2911	0,0134	0,0155
Número de puntos	12	12	12	7	7	7
Coef. Correlación (r)	0,96308	0,99668	0,99951	0,96907	0,99619	0,99969
Coef. Determinación (r ²)	0,92753	0,99338	0,99902	0,93909	0,99239	0,99937
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	13,113	----	----	4,023

- Tabla CLXXXVII -

En presencia de una y media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull.

IV.5.16.3) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “B”



pH del medio
1 Dosis: 4,34
½ Dosis: 2,49

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “B” Parámetro	½ Dosis			1 Dosis		
	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	1,5744	5,0473	-1,1133	2,8343	5,1270	-1,0642
Error estándar de a	1,5253	0,0603	0,0162	2,6104	0,0827	0,0142
Pendiente (b)	8,5660	-0,2161	1,3413	9,4653	-0,2733	1,3999
Error estándar de b	0,2866	0,0087	0,0223	0,4904	0,0128	0,0212
Número de puntos	9	5	9	9	6	8
Coef. Correlación (r)	0,99611	0,99759	0,99903	0,99073	0,99563	0,99931
Coef. Determinación (r ²)	0,99223	0,99518	0,99806	0,98156	0,99129	0,99862
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	6,761	----	----	5,758

- Tabla CLXXXVIII-

En presencia de una y media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull.

IV.5.16.4) TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la siguiente tabla se recogen los tiempos extrapolados para obtener una cantidad de principio activo cedido del 50, 70 y 80% respectivamente. Dichos tiempos han sido calculados para los tres modelos cinéticos evaluados, aunque en la presente tabla sólo se recogen los determinados según la cinética de mejor ajuste. En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) ambos a los 30 minutos:

PARÁMETRO	HCl 0,1N	ANTIÁCIDO "A"		ANTIÁCIDO "B"	
		½ DOSIS	1 DOSIS	½ DOSIS	1 DOSIS
t ₅₀ (min)	4,365	9,507	3,086	5,144	4,431
t ₇₀ (min)	6,458	15,432	4,601	7,765	6,574
t ₈₀ (min)	7,935	19,908	5,676	9,641	8,089
AJUSTE	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	82,855	60,204	85,548	78,671	82,325
TMD ₃₀ (min)	5,144	11,939	4,335	6,399	5,302

- Tabla CLXXXIX -

IV.5.16.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

La disolución de la isoniazida en HCl 0,1N se realiza en aproximadamente 15 minutos con un t₈₀ cercano a los 8 minutos.

La presencia de una dosis de los antiácidos evaluados, así como de media dosis de magaldrato no repercute de manera significativa debido a la gran variabilidad obtenida en dichas condiciones. La presencia de media dosis de almagato se traduce en reducciones de la ED₃₀ de casi un 30% e incrementos notables en los tiempos extrapolados. De esta manera, el t₈₀ es un 150% superior al obtenido en el medio de referencia. Por tanto, puede afirmarse que en presencia de media dosis de dicho antiácido se produce una notable interacción in vitro en las condiciones de estudio seleccionadas.

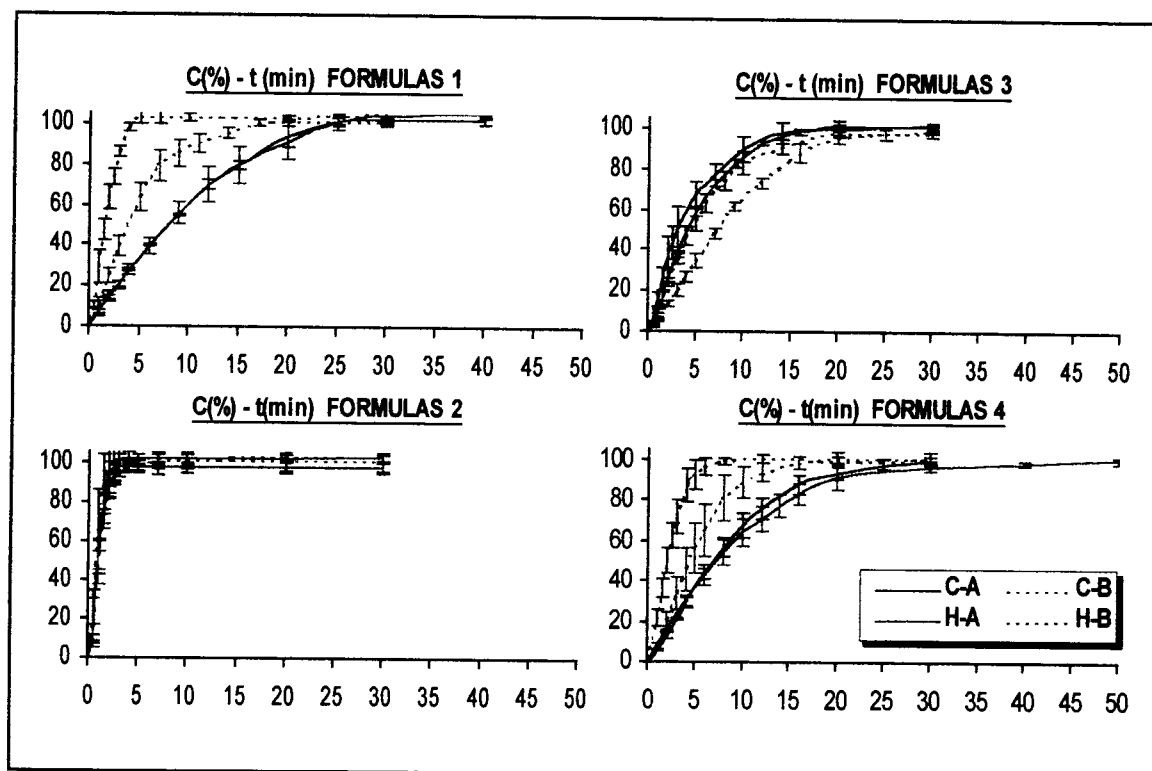
IV.5.17.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE RESULTADOS

**[CAPACIDAD DE LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO
ACTIVO E INTERACCIÓN CON ANTIÁCIDOS]**

IV.5.17.1) CAPACIDAD DE LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

En el siguiente gráfico, se representa de manera comparativa la capacidad de disolución de la isoniazida en el medio de referencia (HCl 0,1N) desde las diferentes variantes galénicas estudiadas.



- Fig. 125 -

La cinética de Weibull es el modelo matemático al que mejor se ajustan la mayoría de los resultados de disolución obtenidos en el medio de disolución de referencia, es por esto por lo que se ha seleccionado el parámetro de Weibull $t_{63,2}$ con fines comparativos. En la siguiente tabla se recogen los $t_{63,2}$ obtenidos en las diferentes formulaciones, así como el parámetro amodelístico, eficacia de disolución a los 30 minutos (ED_{30}):

PARÁMETRO	ED ₃₀ (%)				t _{63,2} (min)			
FORMULA	C-A	C-B	H-A	H-B	C-A	C-B	H-A	H-B
1	70,230	96,959	69,852	84,120	9,933	1,943	10,183	5,284
2	93,989	99,202	98,301	95,989	1,259	0,955	1,224	1,393
3	85,696	79,788	83,145	71,532	4,412	6,133	5,490	9,449
4	72,097	92,638	69,675	82,855	9,079	2,545	9,644	5,662

- Tabla CXC -

COMENTARIOS

Fórmulas 1: La liberación total del principio activo se alcanza en las cuatro formulaciones evaluadas antes de los 30 minutos. La incorporación del disgregante incrementa la capacidad de liberación aunque de manera más eficaz en la variante de compresión directa con respecto a la de granulación húmeda. Así, la ED_{30} de la fórmula C-1B es aproximadamente un 30% superior a la obtenida en las fórmulas A y próxima al 100%.

Fórmulas 2: Son formulaciones en las que la liberación completa de la isoniazida incluida, se alcanza en menos de 5 minutos, lo cual se traduce en ED_{30} superiores al 90% y $t_{63.2}$ próximos a 1 minuto. La incorporación del agente disgregante, así como las diferentes variantes de elaboración estudiadas, no suponen diferencias significativas con la formulación C-2A.

Fórmulas 3: La liberación total del principio activo se alcanza en todas las formulaciones entre 20 y 30 minutos. Las diferencias entre las formulaciones no son estadísticamente significativas, con valores de ED_{30} próximos al 80%. La fórmula H-3B presenta una capacidad de liberación ligeramente inferior, a pesar de la incorporación del agente disgregante, debido probablemente a su variabilidad en los parámetros farmacotécnicos evaluados.

Fórmulas 4: En las formulaciones sin disgregante, la liberación completa del principio activo se observa entre los 30 y 50 minutos mientras que al incorporar dicho excipiente se reduce hasta 10-20 minutos. La ED_{30} de la fórmula C-4B es aproximadamente un 30% superior al obtenido en las fórmulas A y próximo al 95%.

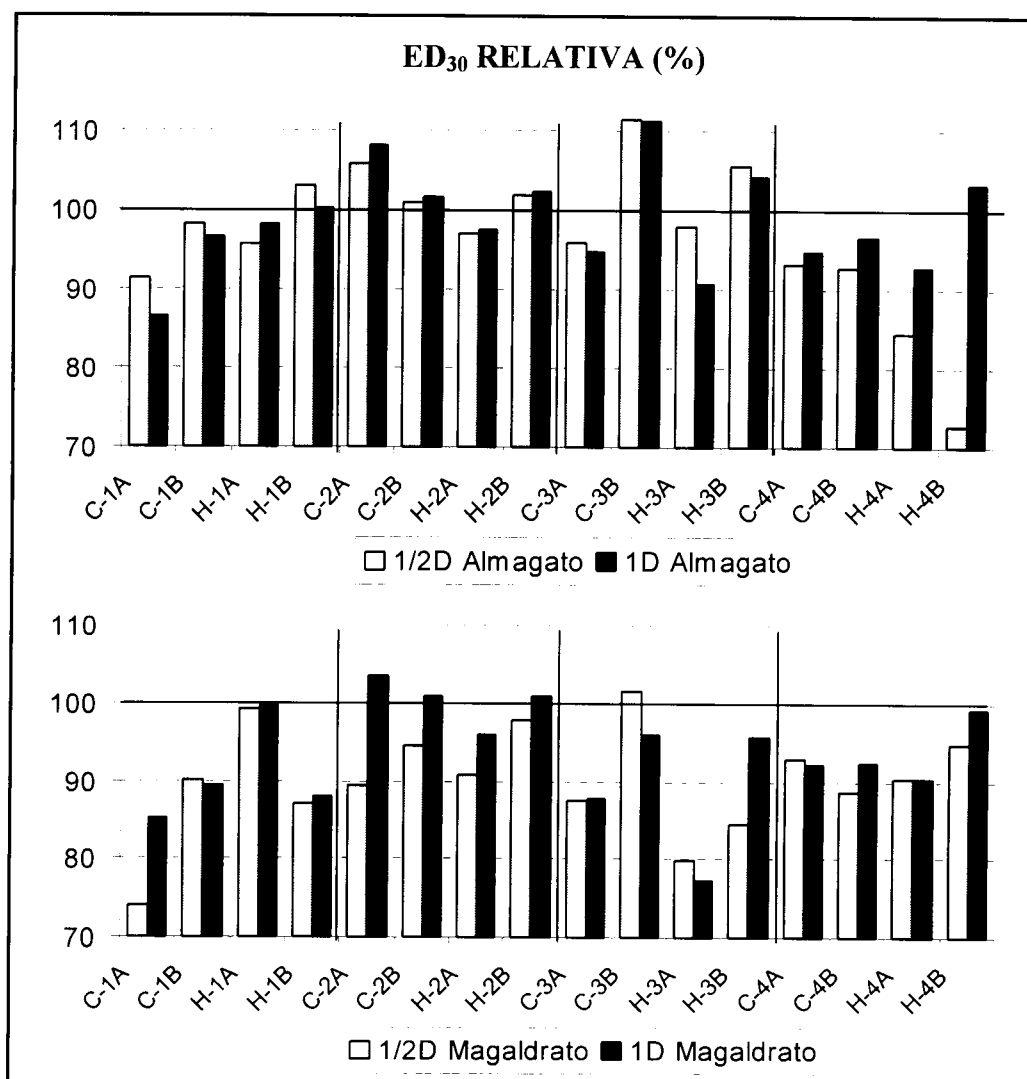
IV.5.17.2.) INTERACCIÓN CON ANTIÁCIDOS

Se ha estudiado de manera comparativa la repercusión de la adición al medio de referencia de las dosis de almagato y magaldrato seleccionadas previamente, en función de las variaciones producidas en parámetros amodelísticos (ED_{30}) y modelo dependientes ($t_{63,2}$).

PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la siguiente figura se recoge la eficacia de disolución relativa a los 30 minutos para cada formulación en las diversas condiciones de estudio. Se entiende como eficacia de disolución relativa (EDr), la eficacia de disolución calculada considerando la obtenida en el perfil de referencia como 100%, y se obtiene según la siguiente expresión:

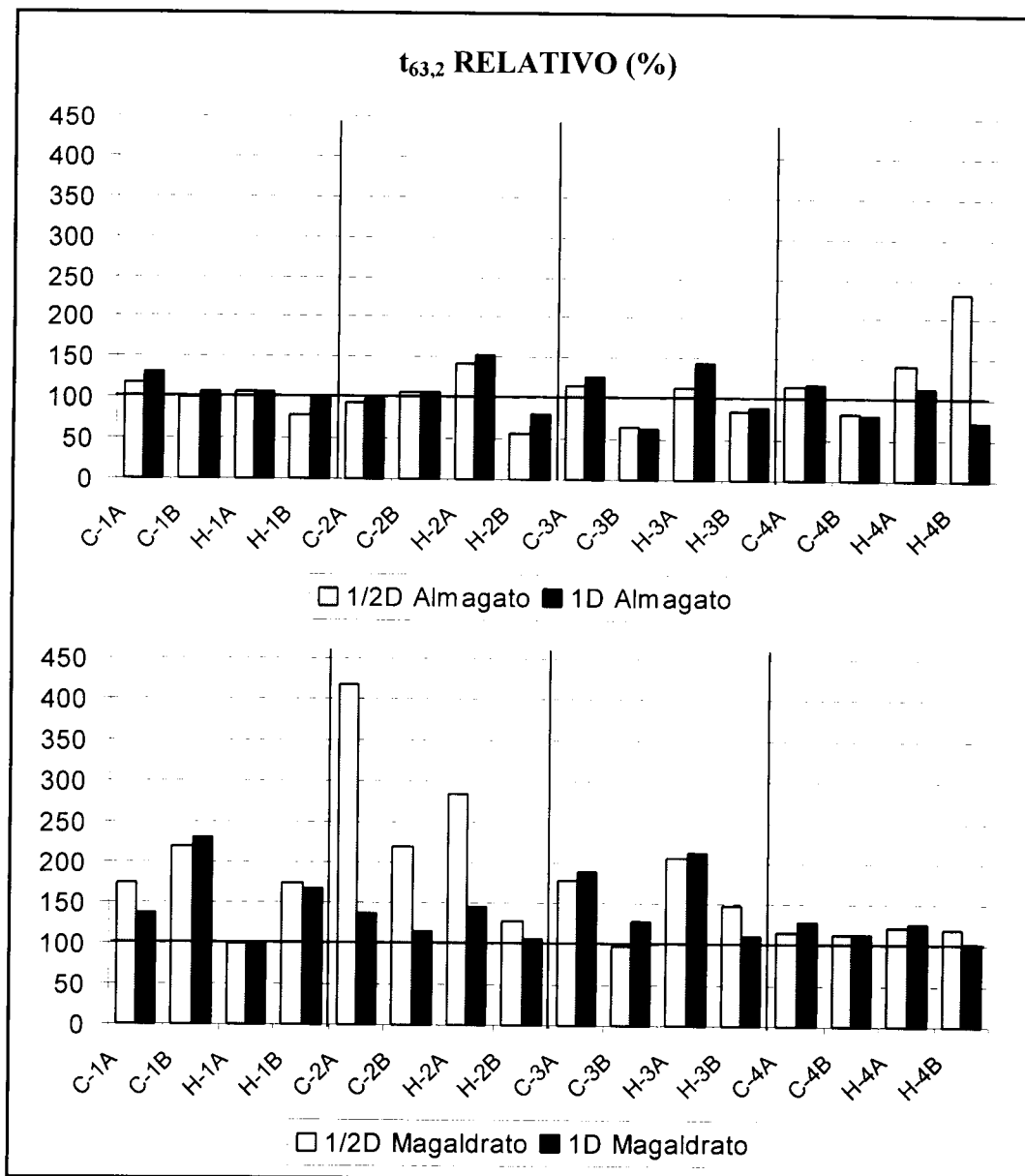
$$EDr = \frac{EDx \cdot 100}{ED_{HCl0,1N}}$$



- Fig. 126 -

PARÁMETROS MODELO DEPENDIENTES

En la siguiente figura se representa de manera comparativa los valores de $t_{63,2}$ relativos para cada una de las situaciones estudiadas, calculados de forma análoga a la EDr:



- Fig. 127 -

COMENTARIOS

Fórmulas 1: En la fórmula C-1A se observa una importante interacción con los dos antiácidos estudiados, siendo ésta especialmente relevante en presencia de media dosis de magaldrato. En este caso, se observan reducciones de la ED_{30} con respecto a la obtenida en HCl 0,1N superiores al 25%.

Los resultados obtenidos en las variantes galénicas ensayadas, muestran como es con la formulación H-1A con la que se observa una menor repercusión de ambos antiácidos, si bien, es en la fórmula C-1B en presencia de almagato donde se obtienen las ED₃₀ más elevadas (superiores al 90% en presencia de ambos antiácidos).

Fórmulas 2: En estas formulaciones de cesión rápida y ED₃₀ superiores al 90% en el medio de referencia, no se puede afirmar de una manera estadísticamente significativa que se aprecian modificaciones en los parámetros evaluados en presencia de almagato. En presencia de magaldrato y especialmente de media dosis se obtienen diferencias que en algunos casos, como en la fórmula C-2A, suponen notables incrementos en los tiempos extrapolados, siendo las formulaciones sin disgregante las que se ven afectadas de manera más acusada. En la fórmula H-2B no se observa interacción *in vitro* con ambos antiácidos, lográndose en todos los supuestos estudiados ED₃₀ superiores al 90%.

Fórmulas 3: La presencia de lactosa cogramulada como diluyente se traduce en una capacidad de liberación del principio activo intermedia si consideramos el conjunto de formulaciones elaboradas con lactosa o derivados. En presencia de almagato, en las formulaciones sin disgregante (A) se produce una interacción significativa especialmente en aquella elaborada mediante granulación húmeda, en donde se alcanzan reducciones de la ED₃₀ superiores al 10%. Al incorporar un 5% de almidón glicolato sódico, (fórmulas B) no solo deja de apreciarse dicha interacción, sino que incluso pueden observarse reducciones en los tiempos extrapolados e incrementos de la ED₃₀ de aproximadamente un 10% (ED₃₀ próximos al 90% en la fórmula C-3B). Por su parte, al incorporar magaldrato se observa como en las fórmulas A se producen descensos de la ED₃₀ próximos al 25%, lo cual indica una notable interacción (fórmula H-3A). En la fórmula C-3B, se logra paliar este fenómeno, mientras que en la fórmula H-3B se observa una interacción significativa en presencia de media dosis de magaldrato. Por tanto se selecciona la fórmula C-3B como la más adecuada de entre las que contienen el excipiente cogramulado de lactosa povidona y crospovidona.

Fórmulas 4: Las cuatro variantes tecnológicas estudiadas se comportan, en el medio de referencia de manera similar a sus homólogas elaboradas con α -lactosa monohidrato sin modificar. La presencia de almagato produce reducciones de la ED₃₀ en todos los casos, aunque siempre de manera mucho más acusada en presencia de media dosis que de una dosis. Hay que destacar la interacción producida en la fórmula H-4B en presencia de media dosis, en donde se alcanzan disminuciones de éste parámetro próximas al 30%. En presencia de magaldrato también se aprecia un ligero fenómeno de interacción. En función

de los comentarios anteriores, se seleccionaría la fórmula C-4B por su adecuada ED₃₀ en términos absolutos, y la fórmula C-4A por ser aquella que se ve menos afectada por la presencia de antiácido en el medio.

IV.5.17.3.) CONCLUSIONES PARCIALES

Los comprimidos formulados a partir de diluyentes constituidos por una sola sustancia, esto es, las fórmulas 1 con α -lactosa monohidrato y las fórmulas 4 con manitol granulado, poseen un comportamiento muy similar en el medio de referencia. En dichas formulaciones, la incorporación del agente disgregante se traduce en incrementos notables de la capacidad de liberación y por tanto de la ED₃₀, especialmente en los diseños de compresión directa ya que en los de granulación húmeda, por el mero proceso de fabricación ya comentado en el capítulo correspondiente y por la inclusión intragranular de parte de dicho excipiente, se reduce la capacidad de hinchamiento del mismo. Las fórmulas 2 y 3 cuyos diluyentes son lactosas tratadas industrialmente para favorecer la disolución del principio activo con el que se formulen, poseen una capacidad de liberación entre las variantes estudiadas muy similar. La incorporación del agente disgregante no aporta mejoras significativas en dichas fórmulas. Por otra parte, puede afirmarse que en estas formulaciones de liberación rápida, la eficacia con la que se libera el principio activo al medio es función del diluyente empleado y no del proceso de elaboración de los comprimidos. Se seleccionarían, atendiendo a la capacidad de liberación de la isoniazida en el medio de referencia, las fórmulas 2.

En presencia de los antiácidos estudiados se han observado, en algunas de las formulaciones elaboradas, importantes fenómenos de interacción que se traducen en los casos más destacables en descensos superiores al 30% de la ED₃₀. Por tanto, se ha demostrado que la interacción entre la isoniazida y antiácidos derivados de aluminio como los dos estudiados, no solo se debe a retardos en la velocidad de vaciamiento gástrico.

Las diferentes variantes galénicas estudiadas para cada diluyente, se ven afectadas de manera desigual en función de la proporción y naturaleza del antiácido incorporado al medio. Así, por lo general, las formulaciones elaboradas mediante granulación húmeda son más susceptibles a dicha interacción que sus homólogas de compresión directa. Se ha observado que la incorporación del disgregante se muestra como un recurso galénico eficaz para paliar o mejorar dicho proceso, ya que aunque se observen reducciones de la ED₃₀ en presencia de antiácidos en algunos casos, los valores obtenidos de estos parámetros las destacan como las mas adecuadas. Así, en la fórmula C-3B se observa que en presencia de

ambos antiácidos no sólo se soslaya dicha interacción, sino que éstos llegan a favorecer la disolución del principio activo en la formulación.

Puede afirmarse por tanto, que dicha interacción es un proceso complejo en el que influyen la naturaleza y proporción del antiácido añadido, la capacidad amortiguadora del pH, el excipiente principal de cada formulación, la técnica de elaboración de la misma y la presencia de excipientes secundarios que favorezcan la capacidad de liberación del principio activo al medio como los superdisgregantes.

Estos hechos indican que debe existir algún tipo de interacción química entre la isoniazida y las sales de aluminio. Una modificación en la velocidad de liberación del principio activo se traduce en una variación en la disponibilidad de la isoniazida para interaccionar con las sales de aluminio, pudiendo modificarse así la constante de velocidad que rija dicha interacción.

En función de los resultados obtenidos se seleccionan las formulaciones elaboradas mediante compresión directa que incorporan superdisgregantes como las más adecuadas para soslayar dicho proceso y por tanto, para ser estudiadas posteriormente *in vivo*, destacando las formulas C-2B y C-3B por su bajo grado de afectación a la presencia de antiácidos.

IV.6.

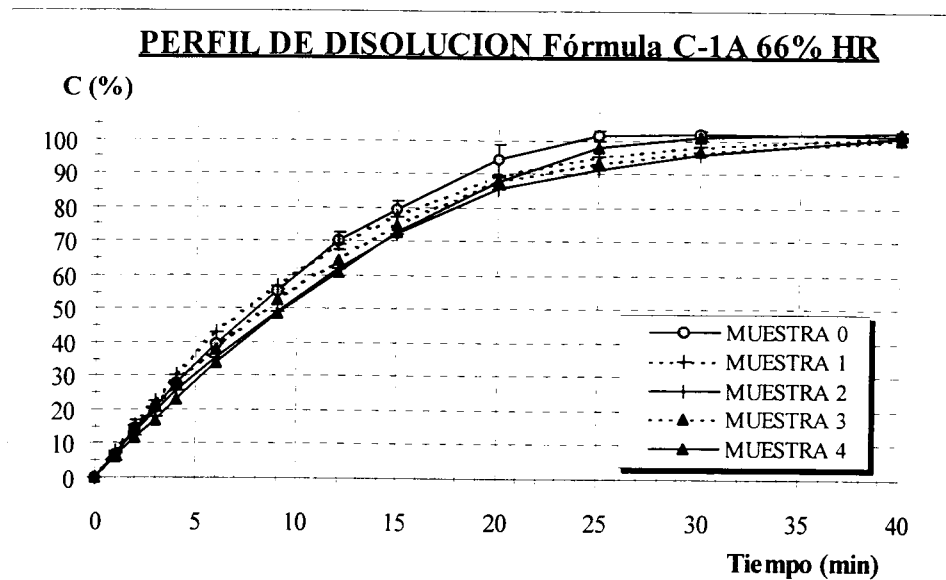
ESTABILIDAD DE FORMULACIONES

IV.6.1.

ESTABILIDAD FÍSICA **(ASPECTO Y VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN)**

IV.6.1.1. FÓRMULA C-1A

IV.6.1.1.1) HUMEDAD RELATIVA 66%



- Fig. 128 -

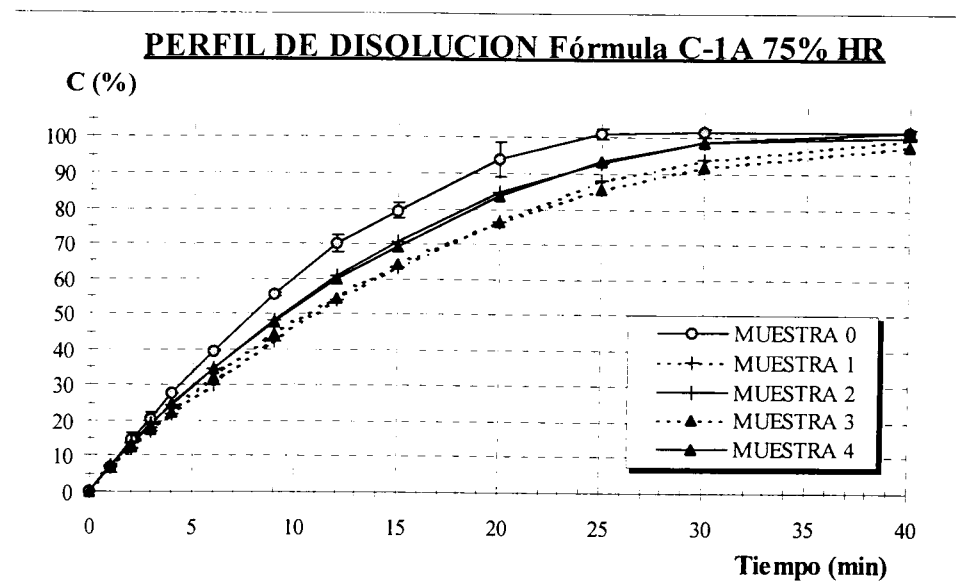
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,19443	-1,11365	-1,17147	-1,15957	-1,24462
Error estándar de a	0,03032	0,01036	0,02037	0,01798	0,02874
Pendiente (b)	1,19791	1,10364	1,07949	1,11315	1,14648
Error estándar de b	0,03586	0,01225	0,02408	0,01963	0,03398
Número de puntos	9	9	9	10	9
Coef. Correlación (r)	0,99688	0,99957	0,99826	0,99876	0,99694
Coef. Determinación (r ²)	0,99377	0,99914	0,99653	0,99752	0,99389
t ₅₀ (min)	7,315	7,326	8,665	7,920	8,846
t ₇₀ (min)	11,598	12,082	14,451	13,005	14,319
t ₈₀ (min)	14,778	15,716	18,909	16,880	18,445
T _d o t _{63,2} (min)	9,933	10,211	12,168	11,008	12,179
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	70,230	68,420	63,665	65,870	65,077
TMD ₃₀ (min)	8,931	9,474	10,900	10,239	10,477

- Tabla CXCI -

IV.6.1.1.2) HUMEDAD RELATIVA 75%



- Fig. 129 -

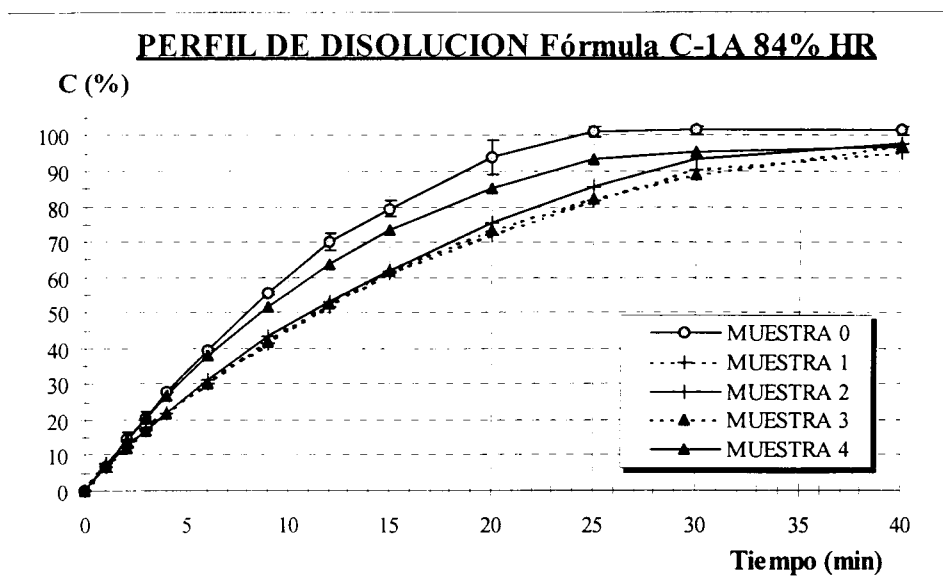
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,19443	-1,21045	-1,1567	-1,19791	-1,17094
Error estándar de a	0,03032	0,02821	0,02490	0,01729	0,02178
Pendiente (b)	1,19791	1,04035	1,05149	1,03211	1,05722
Error estándar de b	0,03586	0,03079	0,02944	0,01887	0,02575
Número de puntos	9	10	9	10	9
Coef. Correlación (r)	0,99688	0,99651	0,99727	0,99867	0,99793
Coef. Determinación (r^2)	0,99377	0,99304	0,99454	0,99733	0,99586
t_{50} (min)	7,315	10,245	8,885	10,149	9,057
t_{70} (min)	11,598	17,418	15,022	17,328	15,269
t_{80} (min)	14,778	23,023	19,798	22,955	20,093
T_d o $t_{63.2}$ (min)	9,933	14,572	12,591	14,476	12,810
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	70,230	58,004	63,552	58,086	63,234
TMD ₃₀ (min)	8,931	12,599	10,934	12,574	11,030

- Tabla CXCI -

IV.6.1.1.3) HUMEDAD RELATIVA 84%



- Fig. 130 -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,19443	-1,15786	-1,18337	-1,19579	-1,14622
Error estándar de a	0,03032	0,02221	0,02400	0,01623	0,01971
Pendiente (b)	1,19791	0,95922	1,00811	1,00087	1,08791
Error estándar de b	0,03586	0,02424	0,02620	0,01772	0,02152
Número de puntos	9	10	10	10	10
Coef. Correlación (r)	0,99688	0,99746	0,99731	0,99875	0,99844
Coef. Determinación (r ²)	0,99377	0,99492	0,99462	0,99750	0,99688
t ₅₀ (min)	7,315	10,994	10,37442	10,85712	8,07779
t ₇₀ (min)	11,598	19,549	17,940	18,849	13,419
t ₈₀ (min)	14,778	26,457	23,926	25,191	17,522
T _d o t _{63,2} (min)	9,933	16,110	14,923	15,659	11,314
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	70,230	55,533	57,496	55,870	64,945
TMD ₃₀ (min)	8,931	13,140	12,751	13,239	10,517

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CXCI -

IV.6.1.1.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

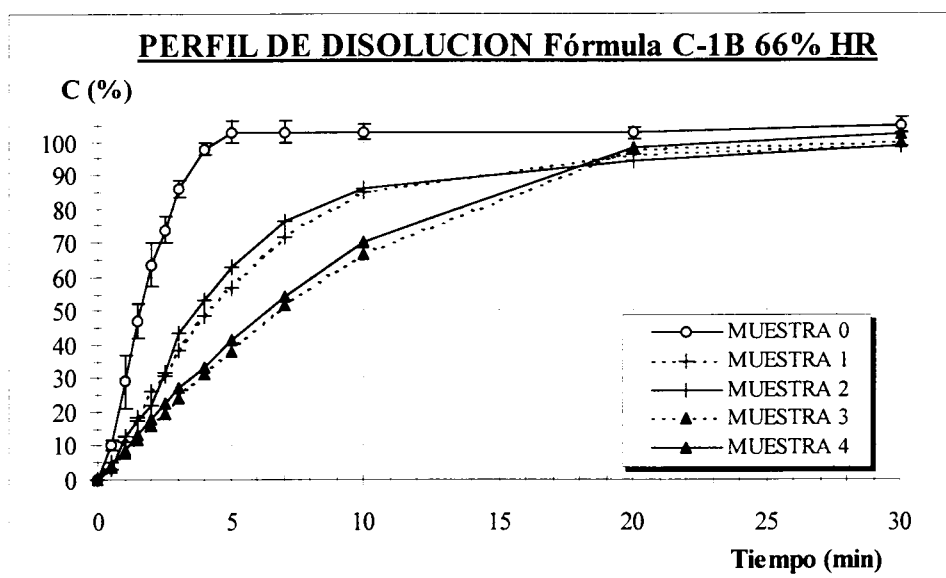
Tras someter a los comprimidos a una humedad relativa del 66% durante el tiempo del ensayo, se observan ligeros incrementos en el TMD y en todos los tiempos extrapolados y una reducción de la ED₃₀ de poco más de un 7%. Por lo tanto, puede afirmarse que se

observa una ligera reducción en la capacidad de liberación del principio activo al medio, si bien, las diferencias no son estadísticamente significativas.

Cuando la humedad relativa ensayada es del 75%, las variaciones comentados anteriormente se acentúan hasta el punto de observar reducciones de la ED_{30} de aproximadamente un 15% con respecto al valor obtenido al comienzo del ensayo. En la humedad relativa más drástica (84%) se observa como desde el principio se reduce hasta un 20% la capacidad de liberación del principio activo, si bien, en la última toma de muestra, y debido posiblemente a la importante degradación de la estructura interna de los comprimidos se observa una ligera recuperación.

IV.6.1.2. FÓRMULA C-1B

IV.6.1.2.1) HUMEDAD RELATIVA 66%



- Fig. 131 -

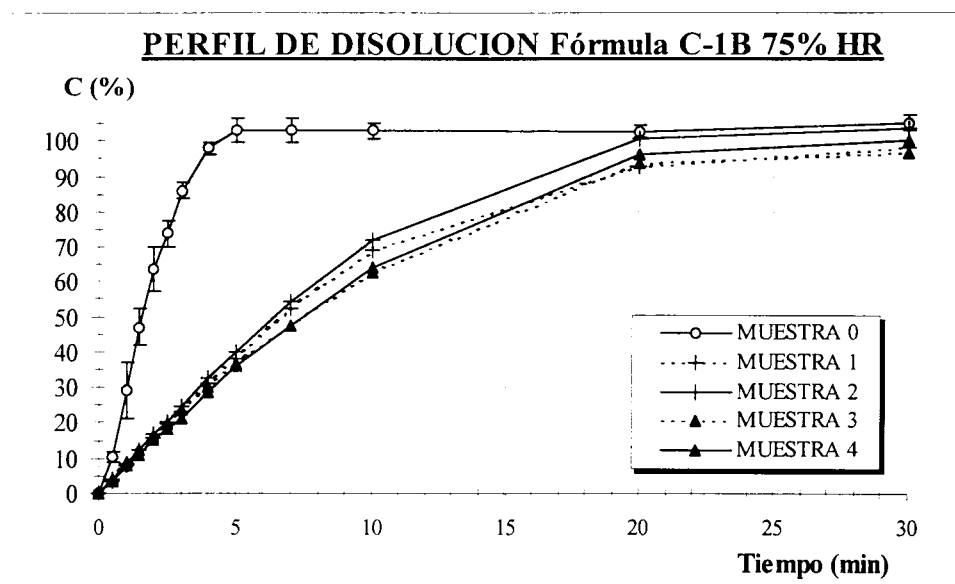
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,47860	-0,91114	4,67662	-1,39607	-1,06346
Error estándar de a	0,04301	0,00810	0,04775	0,10549	0,02285
Pendiente (b)	1,65905	1,20513	-0,20701	1,48939	1,19008
Error estándar de b	0,05695	0,01441	0,00816	0,10690	0,03439
Número de puntos	7	10	6	4	11
Coef. Correlación (r)	0,99707	0,99943	0,99690	0,99489	0,99626
Coef. Determinación (r^2)	0,99414	0,99886	0,99382	0,98980	0,99254
t_{50} (min)	1,558	4,207	3,694	6,768	5,752
t_{70} (min)	2,173	6,652	6,161	9,806	9,148
t_{80} (min)	2,589	8,463	8,120	11,915	11,675
T_d o $t_{63.2}$ (min)	1,943	5,702	----	8,657	7,827
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Orden 1	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	96,959	79,826	80,265	72,320	74,497
TMD ₃₀ (min)	0,912	6,052	5,921	8,304	7,651

- Tabla CXC IV -

IV.6.1.2.2) HUMEDAD RELATIVA 75%



- Fig. 132 -

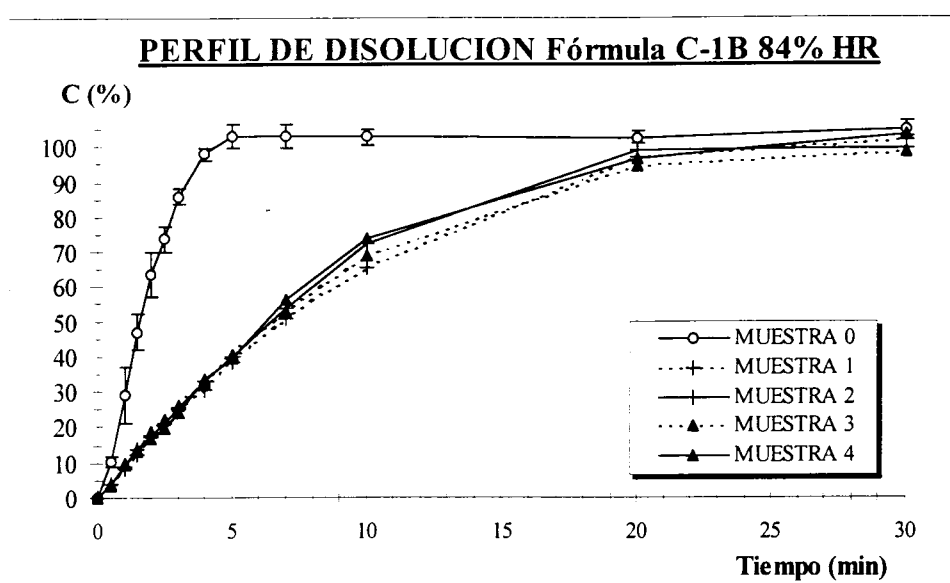
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,47860	-1,10646	-1,06757	-1,07997	-1,14215
Error estándar de a	0,04301	0,00865	0,01168	0,01934	0,02580
Pendiente (b)	1,65905	1,15634	1,12591	1,10081	1,18312
Error estándar de b	0,05695	0,01130	0,02077	0,02911	0,03883
Número de puntos	7	12	10	11	11
Coef. Correlación (r)	0,99707	0,99952	0,99864	0,99687	0,99519
Coef. Determinación (r ²)	0,99414	0,99905	0,99729	0,99374	0,99040
t ₅₀ (min)	1,558	6,595	6,409	6,862	6,774
t ₇₀ (min)	2,173	10,631	10,466	11,332	10,802
t ₈₀ (min)	2,589	13,665	13,544	14,751	13,806
T _d o t _{63,2} (min)	1,943	9,055	8,875	9,574	9,234
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	96,959	71,143	75,640	69,336	70,861
TMD ₃₀ (min)	0,912	8,657	7,308	9,199	8,742

- Tabla CXCv -

IV.6.1.2.3) HUMEDAD RELATIVA 84%



- Fig. 133 -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,47860	-1,08384	-1,07100	-1,05578	-1,16919
Error estándar de a	0,04301	0,02559	0,03040	0,01519	0,01975
Pendiente (b)	1,65905	1,16178	1,21239	1,14244	1,29668
Error estándar de b	0,05695	0,03852	0,03969	0,01984	0,02568
Número de puntos	7	11	12	12	8
Coef. Correlación (r)	0,99707	0,99509	0,99468	0,99850	0,99883
Coef. Determinación (r ²)	0,99414	0,99020	0,98940	0,99699	0,99765
t ₅₀ (min)	1,558	6,250	5,651	6,093	6,011
t ₇₀ (min)	2,173	10,053	8,910	9,879	9,201
t ₈₀ (min)	2,589	12,906	11,320	12,737	11,510
T _d o t _{63,2} (min)	1,943	8,569	7,645	8,397	7,974
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	96,959	72,440	74,669	72,259	75,058
TMD ₃₀ (min)	0,912	8,268	7,599	8,322	7,483

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

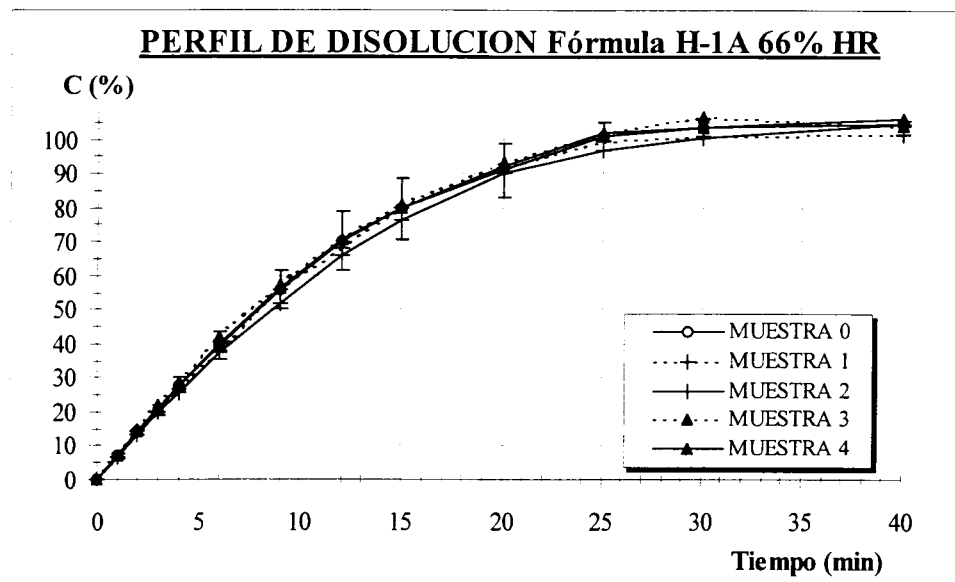
- Tabla CXCV -

IV.6.1.2.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

La capacidad de liberación del principio activo se encuentra notablemente reducida como consecuencia de la exposición prolongada a la humedad, observándose reducciones de la ED₃₀ que oscilan entre un 25% y un 30% y tiempos extrapolados cinco veces superiores a los obtenidos al comienzo del ensayo.

IV.6.1.3. FÓRMULA H-1A

IV.6.1.3.1) HUMEDAD RELATIVA 66%



- Fig. 134 -

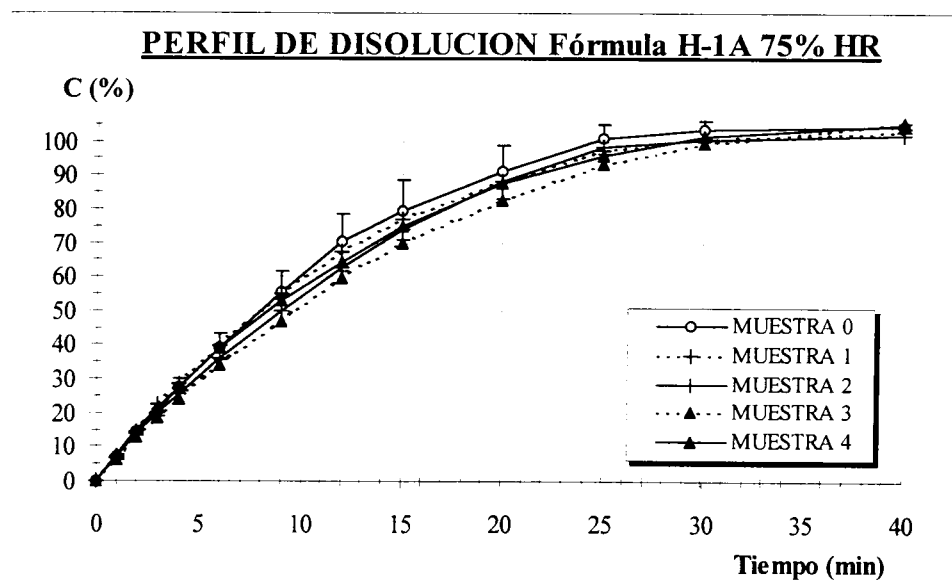
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,20590	-1,19254	-1,20214	-1,14849	-1,16443
Error estándar de a	0,02243	0,02378	0,02296	0,00932	0,02088
Pendiente (b)	1,19647	1,17468	1,15461	1,14601	1,16222
Error estándar de b	0,02394	0,02811	0,02714	0,01210	0,02468
Número de puntos	8	9	9	8	9
Coef. Correlación (r)	0,99880	0,99800	0,99807	0,99967	0,99843
Coef. Determinación (r^2)	0,99760	0,99601	0,99615	0,99933	0,99685
t_{50} (min)	7,496	7,581	8,004	7,299	7,327
t_{70} (min)	11,892	12,129	12,912	11,817	11,783
t_{80} (min)	15,157	15,529	16,602	15,224	15,126
T_d o $t_{63,2}$ (min)	10,183	10,356	10,994	10,050	10,044
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	69,852	69,063	67,122	71,373	70,422
TMD ₃₀ (min)	9,044	9,281	9,863	8,588	8,873

- Tabla CXCVII -

IV.6.1.3.2) HUMEDAD RELATIVA 75%



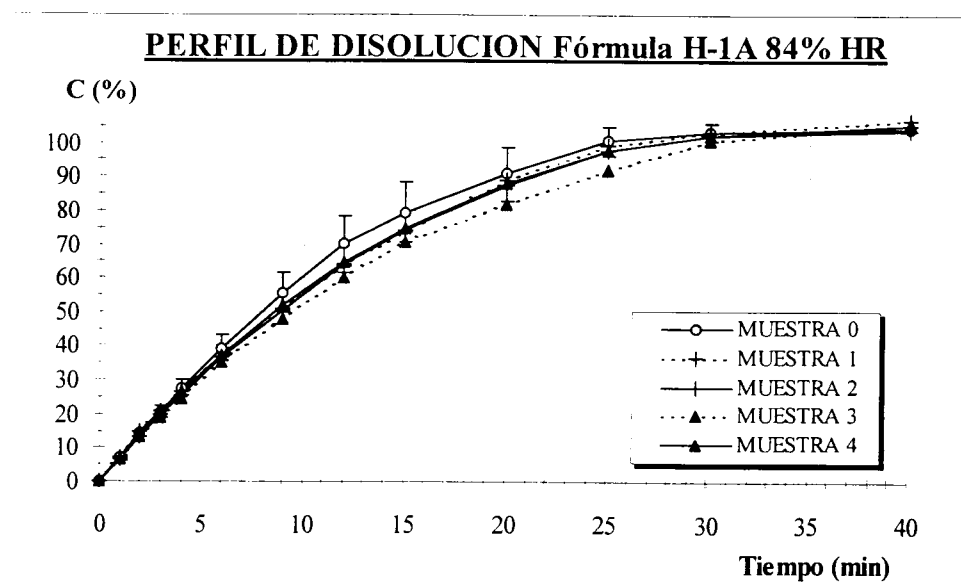
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,20590	-1,15012	-1,17049	-1,24186	-1,12954
Error estándar de a	0,02243	0,00949	0,02710	0,02513	0,01702
Pendiente (b)	1,19647	1,11989	1,09914	1,12172	1,07916
Error estándar de b	0,02394	0,01122	0,03205	0,02639	0,02013
Número de puntos	8	9	9	7	9
Coef. Correlación (r)	0,99880	0,99965	0,99704	0,99862	0,99878
Coef. Determinación (r ²)	0,99760	0,99930	0,99408	0,99724	0,99757
t ₅₀ (min)	7,496	7,671	8,319	9,230	7,928
t ₇₀ (min)	11,892	12,560	13,749	15,100	13,225
t ₈₀ (min)	15,157	16,276	17,904	19,559	17,306
T _d o t _{63,2} (min)	10,183	10,641	11,612	12,797	11,135
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	69,852	67,956	66,201	62,846	66,839
TMD ₃₀ (min)	9,044	9,613	10,140	11,146	9,948

- Tabla CXCVIII -

IV.6.1.3.3) HUMEDAD RELATIVA 84%



- Fig. 136 -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,20590	-1,14999	-1,19509	-1,18165	-1,16221
Error estándar de a	0,02243	0,02633	0,01970	0,01224	0,01979
Pendiente (b)	1,19647	1,09174	1,12710	1,06902	1,10561
Error estándar de b	0,02394	0,03114	0,02330	0,01447	0,02340
Número de puntos	8	9	9	9	9
Coef. Correlación (r)	0,99880	0,99717	0,99851	0,99936	0,99844
Coef. Determinación (r ²)	0,99760	0,99434	0,99702	0,99872	0,99687
t ₅₀ (min)	7,496	8,083	8,300	9,046	8,076
t ₇₀ (min)	11,892	13,403	13,547	15,162	13,308
t ₈₀ (min)	15,157	17,485	17,526	19,892	17,303
T _d o t _{63,2} (min)	10,183	11,307	11,490	12,746	11,251
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	69,852	67,203	66,476	63,168	66,993
TMD ₃₀ (min)	9,044	9,839	10,057	11,050	9,902

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

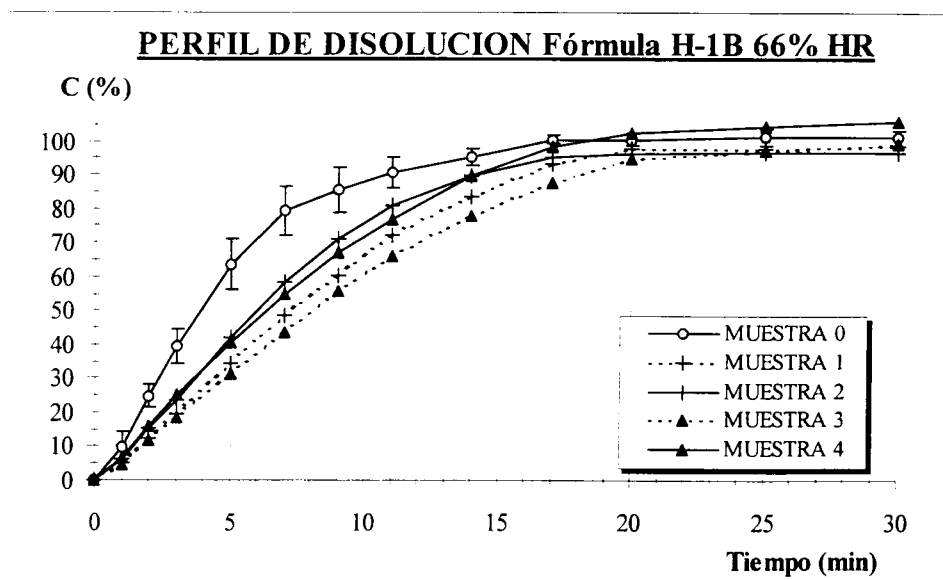
- Tabla CXCIX -

IV.6.1.3.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas a lo largo del ensayo con respecto a los valores iniciales en las tres condiciones seleccionadas, demostrándose la elevada estabilidad física de la formulación objeto de estudio.

IV.1.4. FÓRMULA H-1B

IV.1.4.1) HUMEDAD RELATIVA 66%



- Fig. 137 -

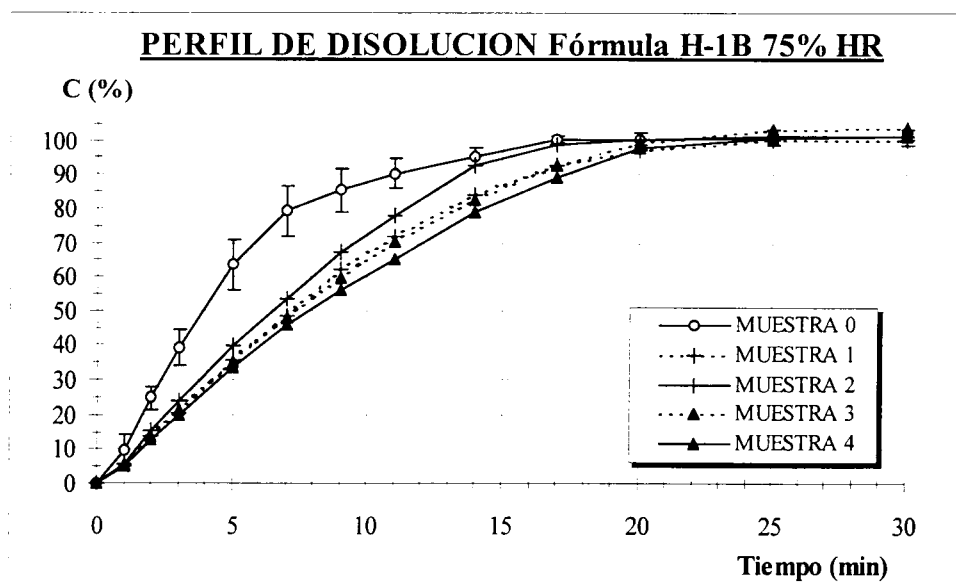
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,94868	-1,30877	-1,18926	-1,32951	-1,16308
Error estándar de a	0,02841	0,02082	0,01367	0,02450	0,01673
Pendiente (b)	1,31224	1,36479	1,33840	1,32811	1,28371
Error estándar de b	0,04009	0,02480	0,01525	0,02733	0,02153
Número de puntos	7	9	10	10	8
Coef. Correlación (r)	0,99767	0,99885	0,99948	0,99831	0,99916
Coef. Determinación (r ²)	0,99535	0,99769	0,99896	0,99662	0,99832
t ₅₀ (min)	3,996	6,955	5,884	7,607	6,054
t ₇₀ (min)	6,087	10,424	8,888	11,528	9,307
t ₈₀ (min)	7,594	12,894	11,040	14,344	11,669
T _d o t _{63.2} (min)	5,284	9,098	7,737	10,024	8,054
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	84,120	72,345	75,556	69,300	77,858
TMD ₃₀ (min)	4,764	8,297	7,333	9,210	6,643

- Tabla CC -

IV.1.4.2) HUMEDAD RELATIVA 75%



- Fig. 138 -

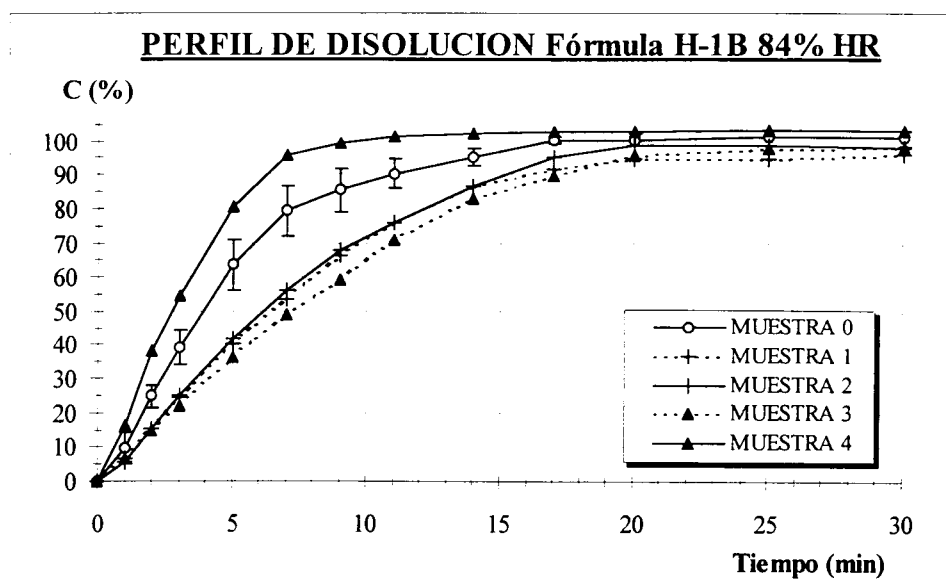
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,94868	-1,25182	-1,22798	-1,23180	-1,27106
Error estándar de a	0,02841	0,02308	0,03309	0,01554	0,02001
Pendiente (b)	1,31224	1,31375	1,36959	1,26178	1,27319
Error estándar de b	0,04009	0,02749	0,04259	0,02000	0,02383
Número de puntos	7	9	8	8	9
Coef. Correlación (r)	0,99767	0,99847	0,99711	0,99925	0,99878
Coef. Determinación (r^2)	0,99535	0,99694	0,99423	0,99849	0,99755
t_{50} (min)	3,996	6,787	6,031	7,081	7,470
t_{70} (min)	6,087	10,333	9,025	10,968	11,525
t_{80} (min)	7,594	12,888	11,156	13,805	14,476
T_d o $t_{63,2}$ (min)	5,284	8,971	7,881	9,468	9,961
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	84,120	73,139	76,925	73,684	71,128
TMD ₃₀ (min)	4,764	8,058	6,922	7,895	8,661

- Tabla CCI -

IV.1.4.3) HUMEDAD RELATIVA 84%



- Fig. 139 -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,94868	-1,15628	-1,21146	-1,17912	-0,76048
Error estándar de a	0,02841	0,00835	0,02455	0,01909	0,02929
Pendiente (b)	1,31224	1,25449	1,34422	1,22164	1,44296
Error estándar de b	0,04009	0,00994	0,02924	0,02274	0,05310
Número de puntos	7	9	9	9	5
Coef. Correlación (r)	0,99767	0,99978	0,99835	0,99879	0,99797
Coef. Determinación (r ²)	0,99535	0,99956	0,99670	0,99758	0,99595
t ₅₀ (min)	3,996	6,235	6,065	6,838	2,610
t ₇₀ (min)	6,087	9,682	9,146	10,744	3,827
t ₈₀ (min)	7,594	12,203	11,350	13,626	4,680
T _d o t _{63,2} (min)	5,284	8,351	7,966	9,230	3,365
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	84,120	73,163	75,437	71,848	91,429
TMD ₃₀ (min)	4,764	8,051	7,369	8,446	2,571

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

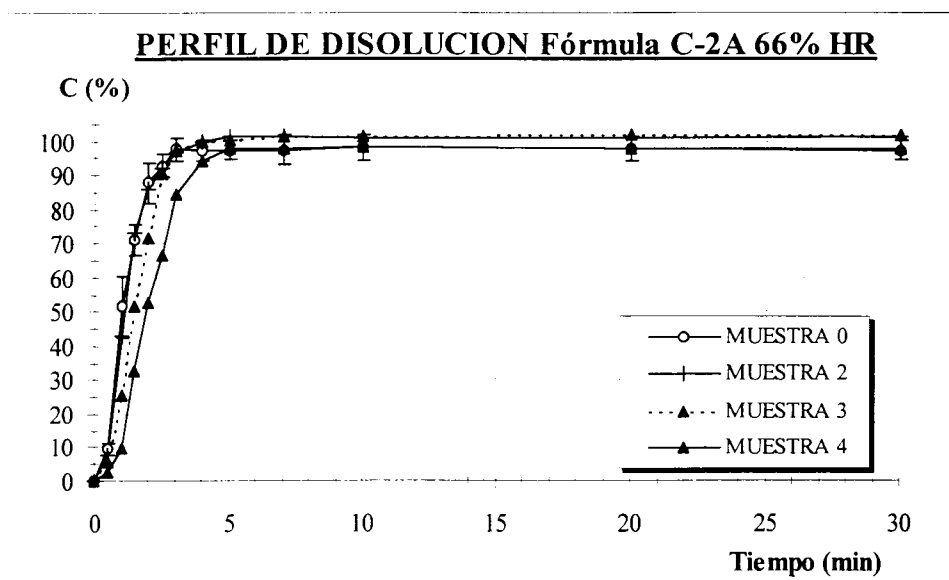
- Tabla CCII -

IV.1.4.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

A 66% de humedad relativa se observa una disminución en la capacidad de liberación de la INH conforme progresa el ensayo, duplicándose los tiempos extrapolados con respecto a los obtenidos a tiempo cero. A 75% y 84%, dicha resistencia se observa desde la primera muestra, aunque en la última toma a 84% se observa una notable mejoría.

IV.6.1.5. FÓRMULA C-2A

IV.6.1.5.1) HUMEDAD RELATIVA 66%



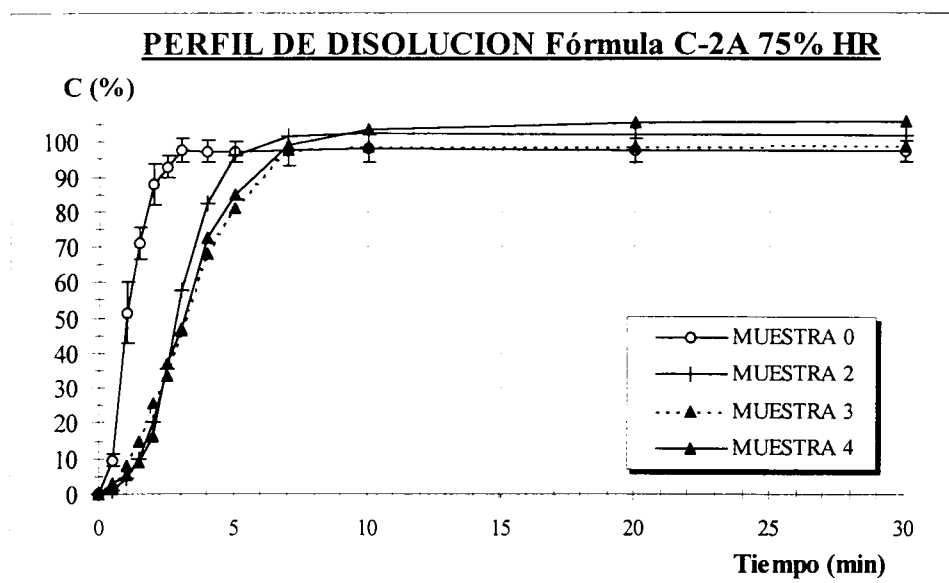
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,14920	---	5,26048	-0,54911	-0,88188
Error estándar de a	0,02020	---	0,08092	0,01251	0,03645
Pendiente (b)	1,49311	---	-1,31034	2,30163	2,32996
Error estándar de b	0,06339	---	0,04156	0,03961	0,09838
Número de puntos	5	---	6	6	7
Coef. Correlación (r)	0,99731	---	0,99799	0,99941	0,99557
Coef. Determinación (r^2)	0,99462	---	0,99599	0,99882	0,99116
t_{50} (min)	0,985	---	1,029	1,477	2,043
t_{70} (min)	1,425	---	1,419	1,878	2,589
t_{80} (min)	1,731	---	1,728	2,130	2,932
T_d o $t_{63,2}$ (min)	1,259	---	----	1,732	2,391
Modelo cinético	Weibull	---	Orden 1	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	93,989	---	96,691	96,161	91,149
TMD ₃₀ (min)	1,803	---	0,933	1,152	2,655

- Tabla CCIII -

IV.6.1.5.2) HUMEDAD RELATIVA 75%



- Fig. 141 -

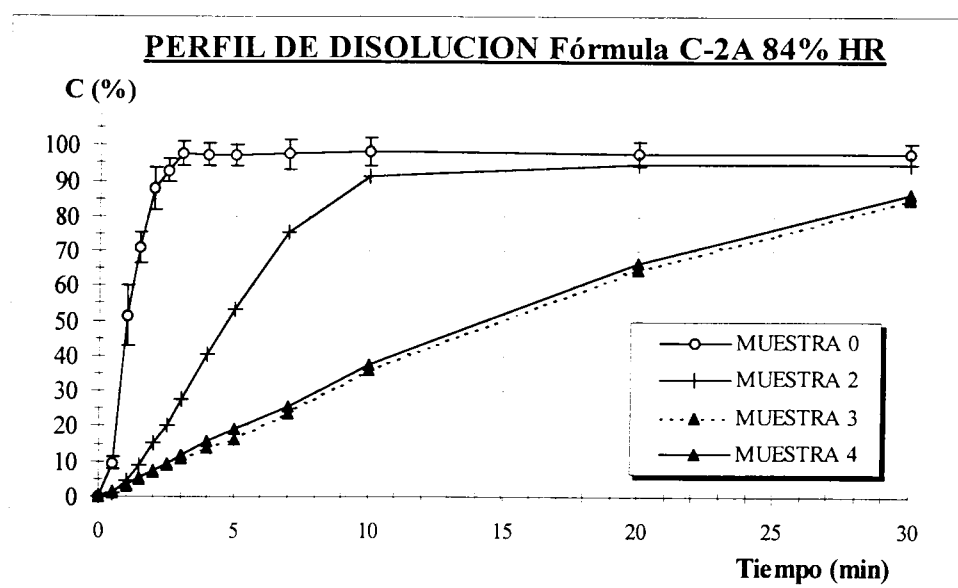
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,14920	---	-1,35907	-1,14987	5,59923
Error estándar de a	0,02020	---	0,03154	0,02105	0,08160
Pendiente (b)	1,49311	---	2,57523	1,99011	-0,57057
Error estándar de b	0,06339	---	0,08515	0,04945	0,02351
Número de puntos	5	---	7	8	5
Coef. Correlación (r)	0,99731	---	0,99728	0,99815	0,99746
Coef. Determinación (r^2)	0,99462	---	0,99456	0,99631	0,99493
t_{50} (min)	0,985	---	2,924	3,146	2,957
t_{70} (min)	1,425	---	3,623	4,152	3,852
t_{80} (min)	1,731	---	4,055	4,804	4,563
T_d o $t_{63,2}$ (min)	1,259	---	3,371	3,783	----
Modelo cinético	Weibull	---	Weibull	Weibull	Orden 1
ED ₃₀ (%)	93,989	---	91,894	87,775	92,549
TMD ₃₀ (min)	1,803	---	2,432	3,668	2,235

- Tabla CCIV -

IV.6.1.5.3) HUMEDAD RELATIVA 84%



• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,14920	---	-1,37684	-1,51897	-1,46870
Error estándar de a	0,02020	---	0,01791	0,02326	0,01670
Pendiente (b)	1,49311	---	1,80836	1,18021	1,16772
Error estándar de b	0,06339	---	0,03185	0,02791	0,02003
Número de puntos	5	---	10	10	10
Coef. Correlación (r)	0,99731	---	0,99876	0,99777	0,99882
Coef. Determinación (r ²)	0,99462	---	0,99752	0,99555	0,99765
t ₅₀ (min)	0,985	---	4,714	14,196	13,226
t ₇₀ (min)	1,425	---	6,397	22,664	21,222
t ₈₀ (min)	1,731	---	7,510	28,983	27,211
T _d o t _{63,2} (min)	1,259	---	5,773	19,366	18,103
Modelo cinético	Weibull	---	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	93,989	---	78,867	47,386	49,222
TMD ₃₀ (min)	1,803	---	6,340	15,784	15,233

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

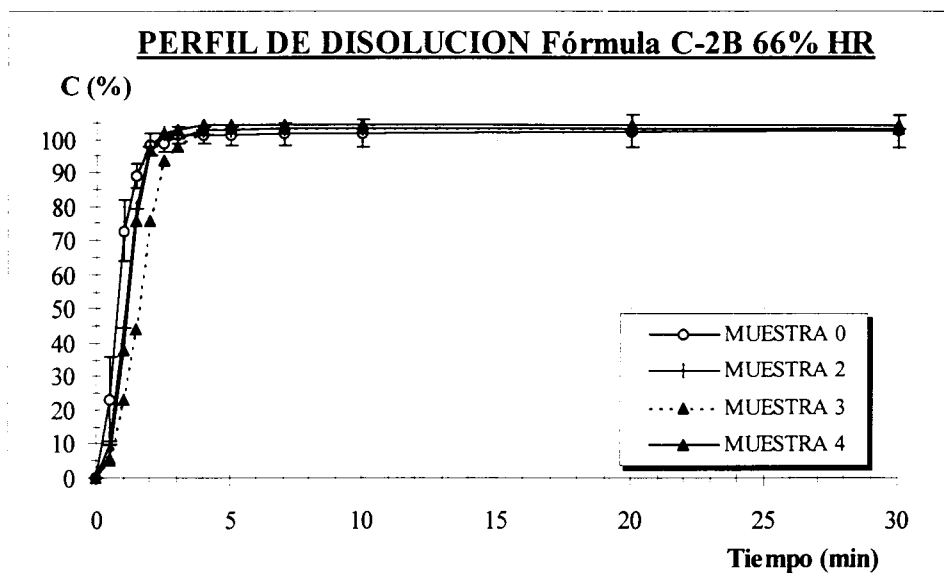
- Tabla CCV-

IV.6.1.5.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

A 66% de humedad la formulación se muestra estable a lo largo del ensayo. A 75% se observa un ligero desplazamiento de los perfiles aunque con reducciones no significativas de la ED₃₀ y TMD. A 84% se observa como la ED₃₀ se reduce en un 50% confirmándose la aparición de una gran resistencia a la liberación de isoniazida.

IV.6.1.6. FÓRMULA C-2B

IV.6.1.6.1) HUMEDAD RELATIVA 66%



- Fig. 143 -

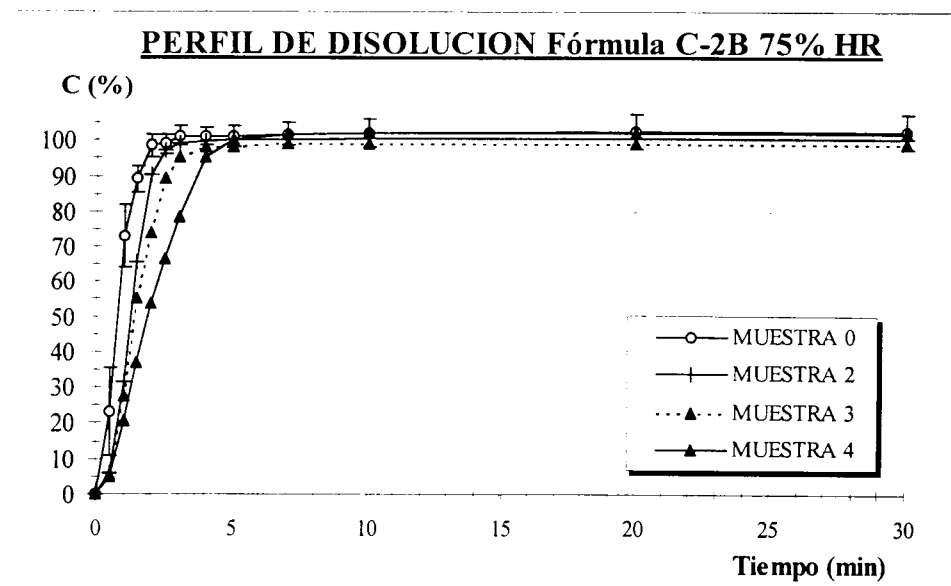
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	0,03925	---	-0,22534	-0,57394	-0,34898
Error estándar de a	0,03267	---	0,01589	0,02740	0,01250
Pendiente (b)	1,94614	---	2,56761	2,41709	2,93610
Error estándar de b	0,14183	---	0,06898	0,08676	0,05428
Número de puntos	4	---	4	6	4
Coef. Correlación (r)	0,99473	---	0,99928	0,99743	0,99966
Coef. Determinación (r ²)	0,98949	---	0,99856	0,99487	0,99932
t ₅₀ (min)	0,791	---	1,061	1,485	1,161
t ₇₀ (min)	1,050	---	1,316	1,866	1,401
t ₈₀ (min)	1,219	---	1,473	2,104	1,546
T _d o t _{63,2} (min)	0,955	---	1,224	1,728	1,315
Modelo cinético	Weibull	---	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	99,202	---	99,349	97,800	100,068
TMD ₃₀ (min)	0,239	---	0,195	0,660	-0,020

- Tabla CCVI -

IV.6.1.6.2) HUMEDAD RELATIVA 75%



- Fig. 144 -

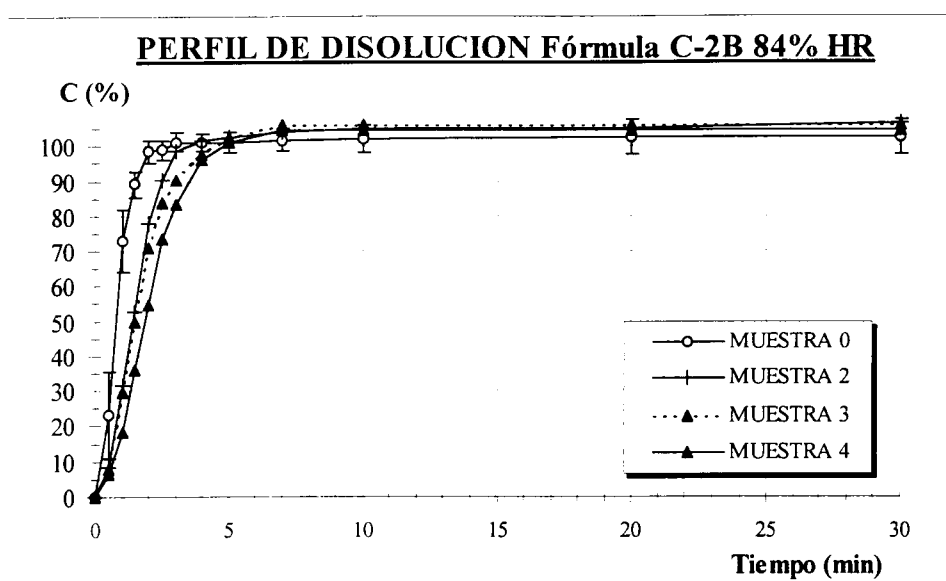
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	0,03925	---	-0,42301	-0,53001	-0,68598
Error estándar de a	0,03267	---	0,00283	0,01844	0,01757
Pendiente (b)	1,94614	---	2,59978	2,26703	1,89756
Error estándar de b	0,14183	---	0,01228	0,06773	0,04743
Número de puntos	4	---	4	5	7
Coef. Correlación (r)	0,99473	---	0,99998	0,99866	0,99844
Coef. Determinación (r^2)	0,98949	---	0,99996	0,99733	0,99689
t_{50} (min)	0,791	---	1,263	1,457	1,895
t_{70} (min)	1,050	---	1,562	1,859	2,535
t_{80} (min)	1,219	---	1,747	2,113	2,954
T_d o $t_{63,2}$ (min)	0,955	---	1,454	1,713	2,299
Modelo cinético	Weibull	---	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	99,202	---	96,057	93,985	94,928
TMD ₃₀ (min)	0,239	---	1,183	1,804	1,521

- Tabla CCVII -

IV.6.1.6.3) HUMEDAD RELATIVA 84%



- Fig. 145 -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	0,03925	---	-0,44180	-0,48944	-0,65709
Error estándar de a	0,03267	---	0,02165	0,01557	0,01533
Pendiente (b)	1,94614	---	2,10407	1,86798	1,88916
Error estándar de b	0,14183	---	0,06856	0,04931	0,04853
Número de puntos	4	---	6	6	6
Coef. Correlación (r)	0,99473	---	0,99788	0,99861	0,99868
Coef. Determinación (r ²)	0,98949	---	0,99577	0,99722	0,99737
t ₅₀ (min)	0,791	---	1,362	1,502	1,835
t ₇₀ (min)	1,050	---	1,771	2,019	2,458
t ₈₀ (min)	1,219	---	2,033	2,359	2,866
T _d o t _{63.2} (min)	0,955	---	1,622	1,828	2,228
Modelo cinético	Weibull	---	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	99,202	---	99,589	99,531	97,075
TMD ₃₀ (min)	0,239	---	0,123	0,141	0,877

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

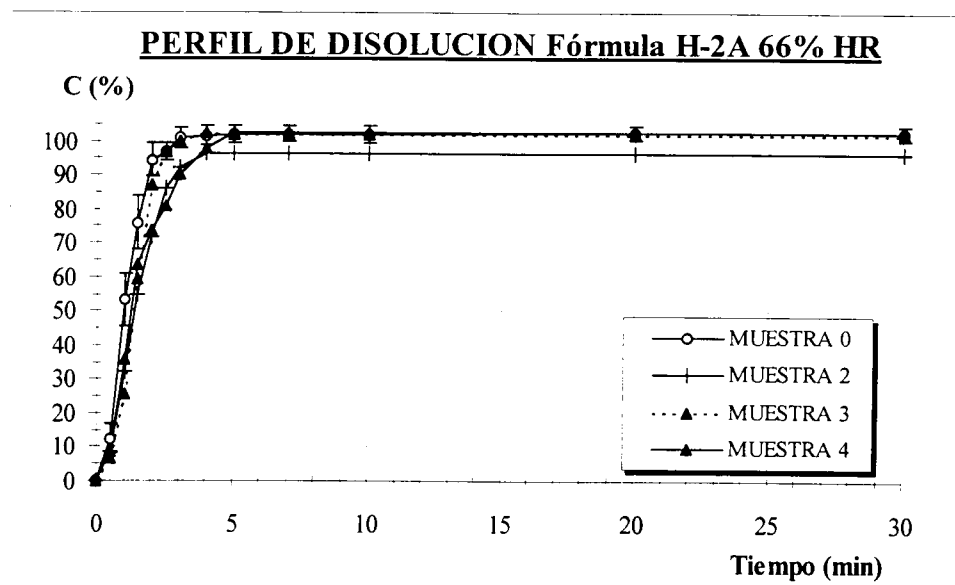
- Tabla CCVIII -

IV.6.1.6.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

Las ligeras diferencias en la ED₃₀ a lo largo del ensayo en las tres condiciones seleccionadas, demuestran como dicha formulación mantiene inalterada su capacidad de liberación de INH independientemente de la humedad a la que se encuentre expuesta.

IV.6.1.7. FÓRMULA H-2A

IV.6.1.7.1) HUMEDAD RELATIVA 66%



- Fig. 146 -

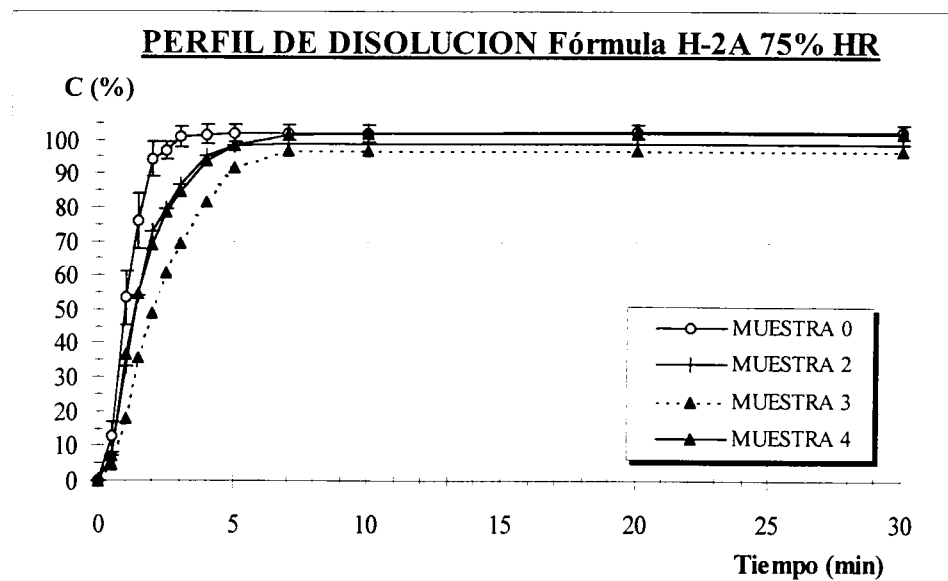
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,19126	---	-0,45150	-0,46904	4,90462
Error estándar de a	0,03109	---	0,01658	0,02352	0,07441
Pendiente (b)	2,17481	---	1,86222	2,48563	-0,80437
Error estándar de b	0,13498	---	0,05252	0,08639	0,04487
Número de puntos	4	---	6	5	5
Coef. Correlación (r)	0,99617	---	0,99841	0,99819	0,99536
Coef. Determinación (r ²)	0,99235	---	0,99683	0,99639	0,99075
t ₅₀ (min)	1,035	---	1,435	1,332	1,234
t ₇₀ (min)	1,334	---	1,931	1,664	1,869
t ₈₀ (min)	1,524	---	2,256	1,870	2,373
T _d o t _{63,2} (min)	1,224	---	1,748	1,544	----
Modelo cinético	Weibull	---	Weibull	Weibull	Orden 1
ED ₃₀ (%)	98,301	---	91,650	97,115	96,858
TMD ₃₀ (min)	0,510	---	2,505	0,865	0,943

- Tabla CCIX -

IV.6.1.7.2) HUMEDAD RELATIVA 75%



- Fig. 147 -

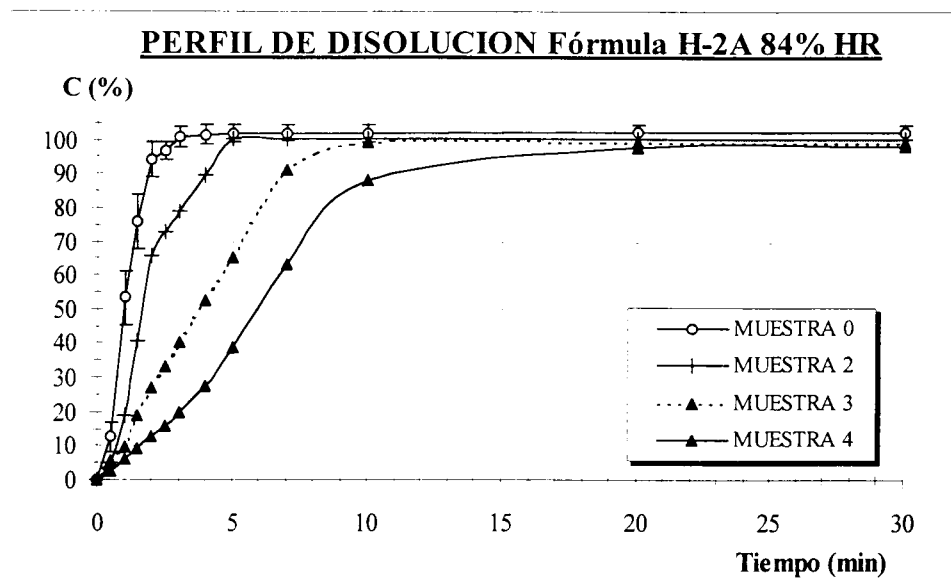
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,19126	---	-0,36782	-0,59693	-0,33984
Error estándar de a	0,03109	---	0,02205	0,01551	0,01060
Pendiente (b)	2,17481	---	1,43810	1,40062	1,31450
Error estándar de b	0,13498	---	0,05791	0,03258	0,02407
Número de puntos	4	---	6	6	7
Coef. Correlación (r)	0,99617	---	0,99677	0,99892	0,99916
Coef. Determinación (r^2)	0,99235	---	0,99356	0,99784	0,99833
t_{50} (min)	1,035	---	1,397	2,054	1,372
t_{70} (min)	1,334	---	2,050	3,046	2,089
t_{80} (min)	1,524	---	2,509	3,748	2,605
T_d o $t_{63,2}$ (min)	1,224	---	1,802	2,668	1,814
Modelo cinético	Weibull	---	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	98,301	---	93,430	89,306	95,573
TMD ₃₀ (min)	0,510	---	1,971	3,208	1,328

- Tabla CCX -

IV.6.1.7.3) HUMEDAD RELATIVA 84%



- Fig. 148 -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,19126	---	-0,65569	-1,20558	-1,35096
Error estándar de a	0,03109	---	0,04131	0,14342	0,05247
Pendiente (b)	2,17481	---	1,84781	1,83491	1,54313
Error estándar de b	0,13498	---	0,11150	0,21423	0,07211
Número de puntos	4	---	7	4	9
Coef. Correlación (r)	0,99617	---	0,99102	0,98664	0,99244
Coef. Determinación (r^2)	0,99235	---	0,98212	0,97346	0,98495
t_{50} (min)	1,035	---	1,857	3,718	5,920
t_{70} (min)	1,334	---	2,503	5,023	8,467
t_{80} (min)	1,524	---	2,929	5,884	10,219
T_d o $t_{63,2}$ (min)	1,224	---	2,264	4,540	7,507
Modelo cinético	Weibull	---	Weibull	Weibull	Weibull
ED_{30} (%)	98,301	---	93,614	86,367	77,458
TMD_{30} (min)	0,510	---	1,916	4,090	6,763

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

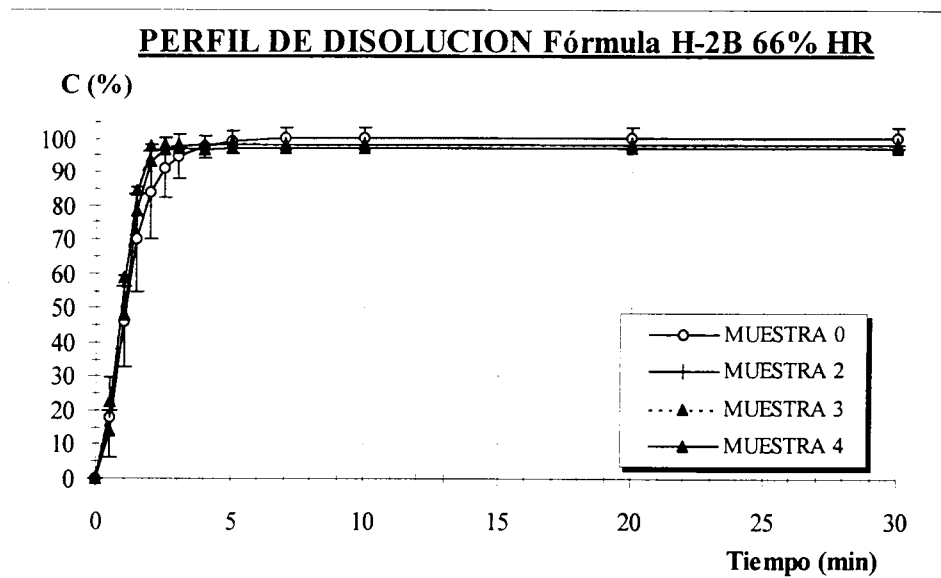
- Tabla CCXI -

IV.6.1.7.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

Las diferencias en los parámetros objeto de estudio a 66% y 75% de humedad muestran una gran estabilidad en dichas condiciones. A 84%, se observan reducciones de la ED_{30} superiores al 20% y una resistencia progresiva a liberar al medio INH.

IV.6.1.8. FÓRMULA H-2B

IV.6.1.8.1) HUMEDAD RELATIVA 66%



- Fig. 149 -

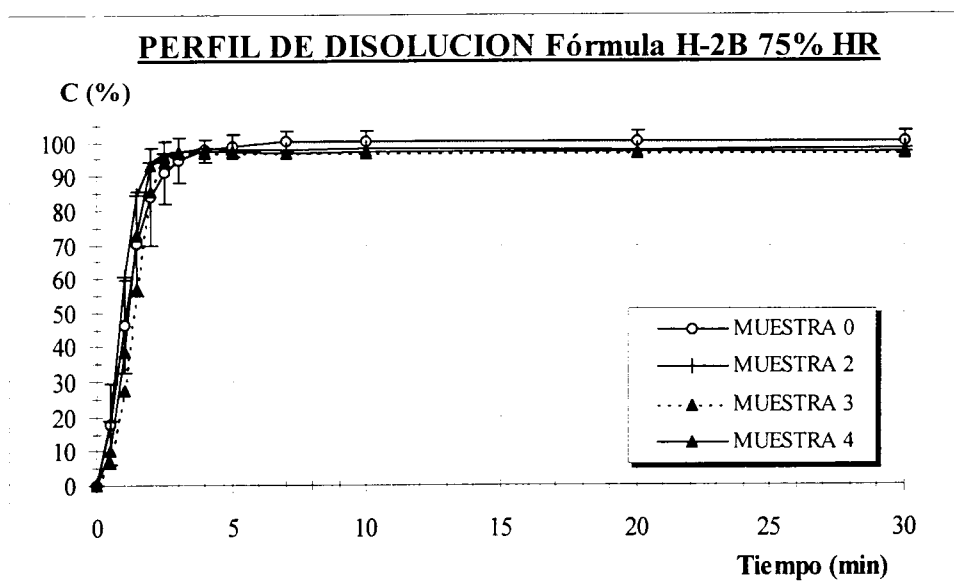
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,22043	---	-0,07607	-0,03620	-0,19018
Error estándar de a	0,01564	---	0,00496	0,01888	0,00519
Pendiente (b)	1,52989	---	1,92807	1,91941	2,08429
Error estándar de b	0,04952	---	0,02155	0,08194	0,02253
Número de puntos	6	---	4	4	4
Coef. Correlación (r)	0,99791	---	0,99988	0,99818	0,99988
Coef. Determinación (r^2)	0,99583	---	0,99975	0,99637	0,99977
t_{50} (min)	1,097	---	0,906	0,863	1,035
t_{70} (min)	1,573	---	1,206	1,150	1,349
t_{80} (min)	1,902	---	1,402	1,338	1,550
T_d o $t_{63,2}$ (min)	1,393	---	1,095	1,044	1,234
Modelo cinético	Weibull	---	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	95,989	---	95,128	95,370	93,701
TMD ₃₀ (min)	1,203	---	1,462	1,389	1,890

- Tabla CCXII -

IV.6.1.8.2) HUMEDAD RELATIVA 75%



- Fig. 150 -

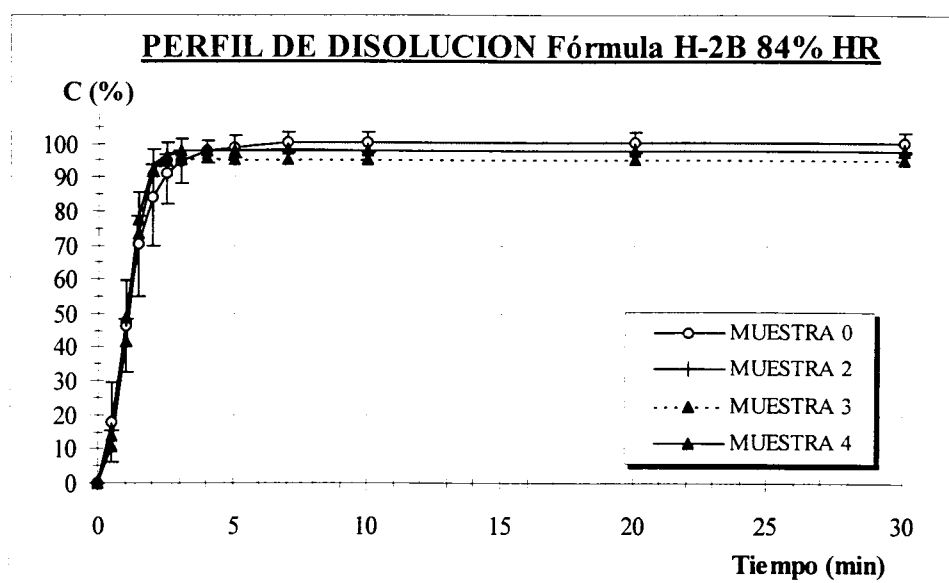
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,22043	---	-0,07677	-0,46255	-0,28845
Error estándar de a	0,01564	---	0,02337	0,02188	0,01007
Pendiente (b)	1,52989	---	1,89834	2,36475	2,32344
Error estándar de b	0,04952	---	0,10147	0,09497	0,04370
Número de puntos	6	---	4	4	4
Coef. Correlación (r)	0,99791	---	0,99716	0,99839	0,99965
Coef. Determinación (r^2)	0,99583	---	0,99432	0,99678	0,99929
t_{50} (min)	1,097	---	0,905	1,344	1,137
t_{70} (min)	1,573	---	1,210	1,697	1,442
t_{80} (min)	1,902	---	1,410	1,919	1,633
T_d o $t_{63.2}$ (min)	1,393	---	1,098	1,569	1,331
Modelo cinético	Weibull	---	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	95,989	---	94,955	92,462	93,374
TMD ₃₀ (min)	1,203	---	1,513	2,262	1,988

- Tabla CCXIII -

IV.6.1.8.3) HUMEDAD RELATIVA 84%



- Fig. 151 -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,22043	---	-0,17518	-0,19725	-0,26793
Error estándar de a	0,01564	---	0,00216	0,01279	0,00250
Pendiente (b)	1,52989	---	2,02865	2,05491	2,23384
Error estándar de b	0,04952	---	0,00937	0,05552	0,01086
Número de puntos	6	---	4	4	4
Coef. Correlación (r)	0,99791	---	0,99998	0,99927	0,99998
Coef. Determinación (r^2)	0,99583	---	0,99996	0,99854	0,99995
t_{50} (min)	1,097	---	1,018	1,044	1,119
t_{70} (min)	1,573	---	1,337	1,365	1,432
t_{80} (min)	1,902	---	1,543	1,572	1,631
T_d o $t_{63.2}$ (min)	1,393	---	1,220	1,247	1,318
Modelo cinético	Weibull	---	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	95,989	---	94,539	92,109	94,215
TMD ₃₀ (min)	1,203	---	1,638	2,367	1,735

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

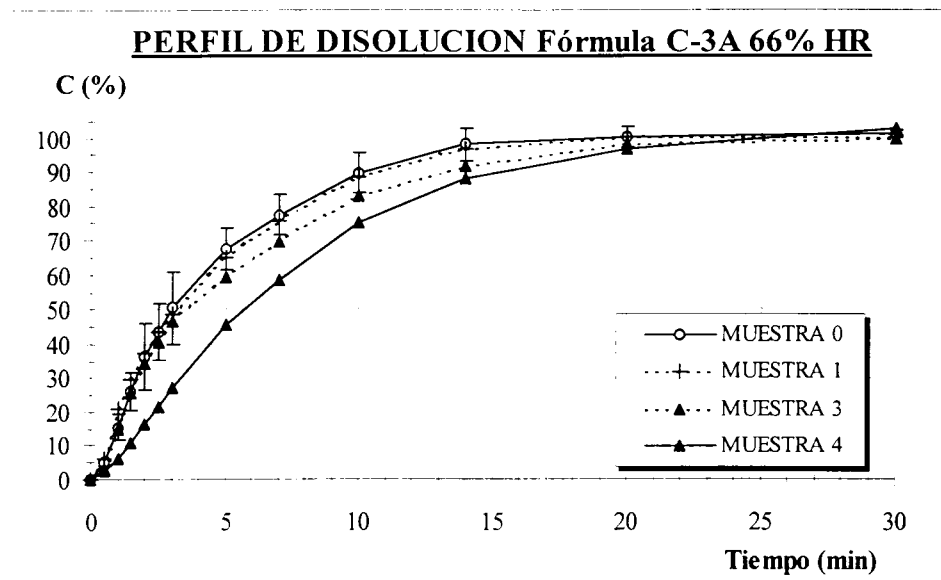
- Tabla CCXIV -

IV.6.1.8.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

Las diferencias en los parámetros evaluados no son estadísticamente significativas, por lo que se puede afirmar, que la formulación permanece inalterada desde un punto de vista de estabilidad física en las condiciones seleccionadas.

IV.6.1.9. FÓRMULA C-3A

IV.6.1.9.1) HUMEDAD RELATIVA 66%



- Fig. 152 -

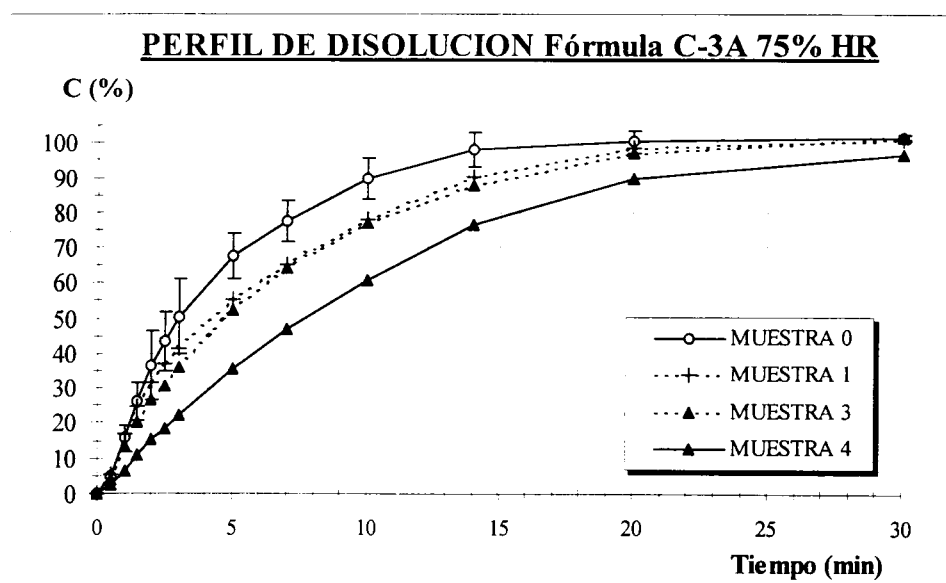
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,71988	-0,65098	---	-0,72283	-1,15843
Error estándar de a	0,02554	0,04306	---	0,02377	0,01398
Pendiente (b)	1,11676	0,97243	---	1,00031	1,30843
Error estándar de b	0,03820	0,05524	---	0,02806	0,01849
Número de puntos	9	4	---	11	10
Coef. Correlación (r)	0,99593	0,99679	---	0,99648	0,99920
Coef. Determinación (r ²)	0,99188	0,99359	---	0,99297	0,99840
t ₅₀ (min)	3,178	3,204	---	3,660	5,804
t ₇₀ (min)	5,210	5,654	---	6,356	8,851
t ₈₀ (min)	6,756	7,620	---	8,496	11,049
T _d o t _{63.2} (min)	4,412	4,671	---	5,280	7,680
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	85,696	84,952	---	81,325	76,290
TMD ₃₀ (min)	4,291	4,514	---	5,602	7,113

- Tabla CCXV -

IV.6.1.9.2) HUMEDAD RELATIVA 75%



- Fig. 153 -

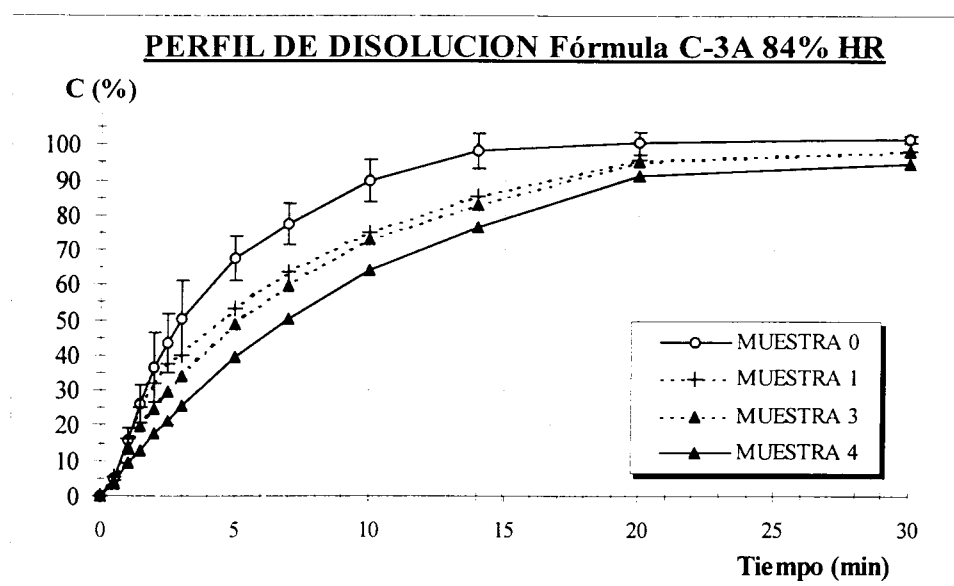
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,71988	-0,71753	---	-0,82926	-1,14928
Error estándar de a	0,02554	0,01484	---	0,00630	0,01065
Pendiente (b)	1,11676	0,91471	---	1,00065	1,14182
Error estándar de b	0,03820	0,02220	---	0,00942	0,01408
Número de puntos	9	9	---	9	10
Coef. Correlación (r)	0,99593	0,99795	---	0,99969	0,99939
Coef. Determinación (r^2)	0,99188	0,99590	---	0,99938	0,99879
t_{50} (min)	3,178	4,078	---	4,674	7,364
t_{70} (min)	5,210	7,457	---	8,115	11,944
t_{80} (min)	6,756	10,242	---	10,846	15,400
T_d o $t_{63,2}$ (min)	4,412	6,087	---	6,741	10,151
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	85,696	80,057	---	78,334	67,918
TMD ₃₀ (min)	4,291	5,983	---	6,500	9,624

- Tabla CCXVI -

IV.6.1.9.3) HUMEDAD RELATIVA 84%



- Fig. 154 -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,71988	-0,71273	---	-0,84409	-1,03565
Error estándar de a	0,02554	0,01982	---	0,01623	0,01214
Pendiente (b)	1,11676	0,88690	---	0,97675	1,06122
Error estándar de b	0,03820	0,02622	---	0,02147	0,01605
Número de puntos	9	10	---	10	10
Coef. Correlación (r)	0,99593	0,99652	---	0,99807	0,99909
Coef. Determinación (r ²)	0,99188	0,99306	---	0,99615	0,99817
t ₅₀ (min)	3,178	4,209	---	5,026	6,698
t ₇₀ (min)	5,210	7,844	---	8,845	11,269
t ₈₀ (min)	6,756	10,881	---	11,906	14,813
T _d o t _{63,2} (min)	4,412	6,363	---	7,314	9,460
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	85,696	77,367	---	75,203	69,372
TMD ₃₀ (min)	4,291	6,790	---	7,439	9,189

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

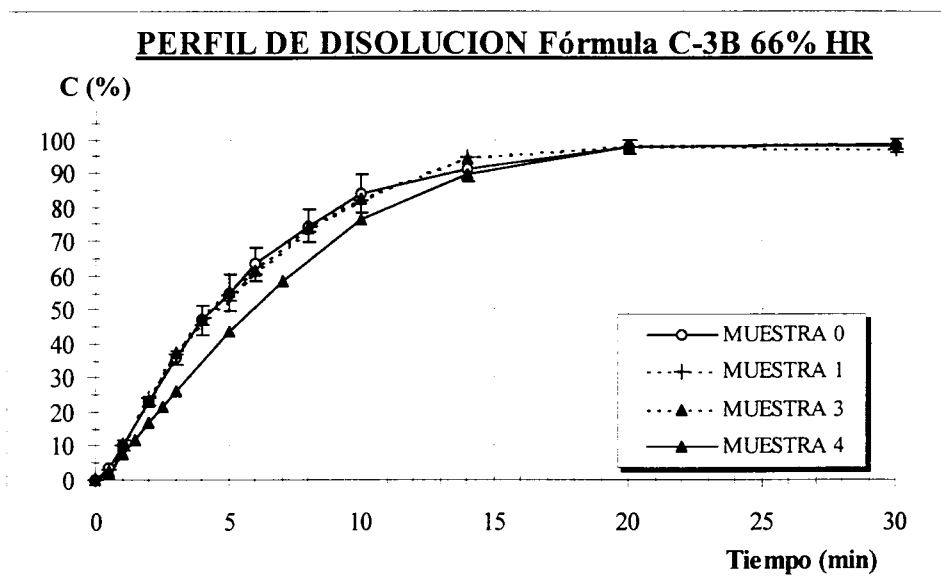
- Tabla CCXVII -

IV.6.1.9.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

A 66% de humedad se producen reducciones de la ED₃₀ superiores al 10%. En las otras dos condiciones estudiadas se observan notables incrementos en los tiempos extrapolados y reducciones de la ED₃₀ superiores al 20%. Por tanto, la capacidad de liberar isoniazida disminuye conforme progresa el estudio en las condiciones ensayadas.

IV.6.1.10. FÓRMULA C-3B

IV.6.1.10.1) HUMEDAD RELATIVA 66%



- Fig. 155 -

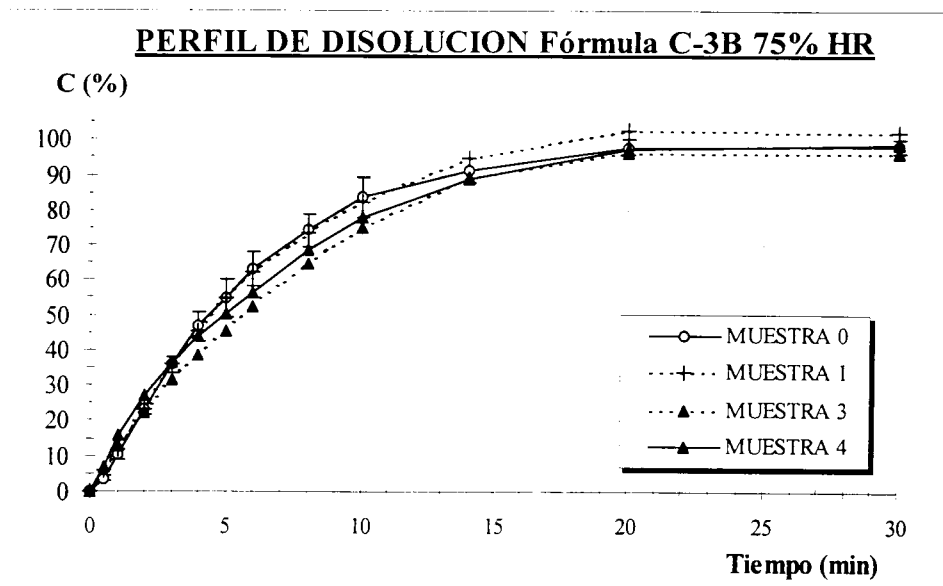
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,98558	4,77043	---	-0,93630	-1,13076
Error estándar de a	0,02189	0,04453	---	0,01432	0,01030
Pendiente (b)	1,25125	-0,18513	---	1,19197	1,29525
Error estándar de b	0,03097	0,00641	---	0,01764	0,01362
Número de puntos	10	5	---	10	10
Coef. Correlación (r)	0,99756	0,99820	---	0,99913	0,99956
Coef. Determinación (r ²)	0,99512	0,99641	---	0,99825	0,99912
t ₅₀ (min)	4,576	4,637	---	4,487	5,625
t ₇₀ (min)	7,114	7,396	---	7,131	8,615
t ₈₀ (min)	8,971	9,586	---	9,097	10,779
T _d o t _{63,2} (min)	6,133	----	---	6,102	7,465
Modelo cinético	Weibull	Orden 1	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	79,788	79,756	---	80,281	76,221
TMD ₃₀ (min)	6,064	6,073	---	5,916	7,134

- Tabla CCXVIII -

IV.6.1.10.2) HUMEDAD RELATIVA 75%



- Fig. 156 -

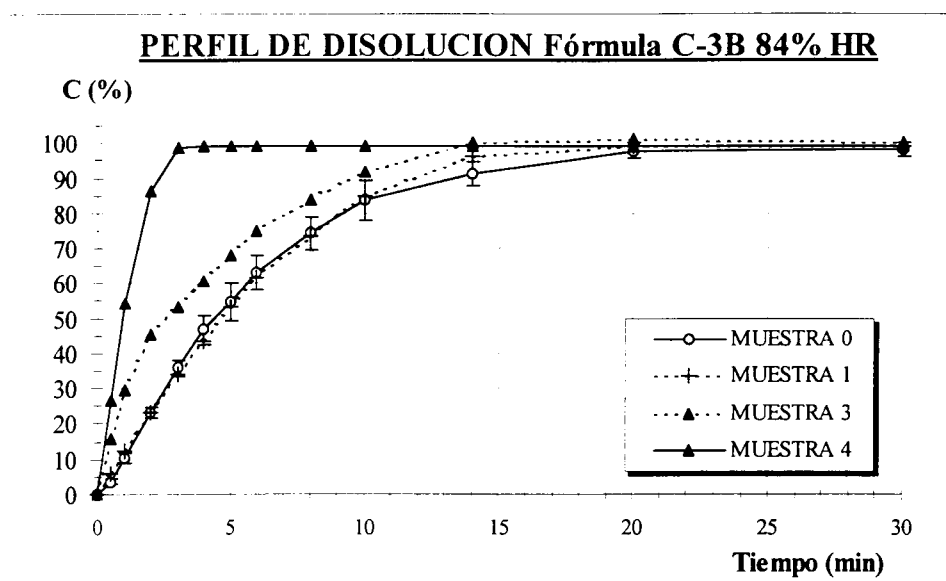
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,98558	-0,89528	---	-0,92881	-0,81657
Error estándar de a	0,02189	0,00803	---	0,02784	0,02703
Pendiente (b)	1,25125	1,13185	---	1,07529	1,00203
Error estándar de b	0,03097	0,00992	---	0,03427	0,03328
Número de puntos	10	5	---	10	10
Coef. Correlación (r)	0,99756	0,99988	---	0,99596	0,99562
Coef. Determinación (r^2)	0,99512	0,99977	---	0,99194	0,99125
t_{50} (min)	4,576	4,470	---	5,197	4,530
t_{70} (min)	7,114	7,281	---	8,685	7,859
t_{80} (min)	8,971	9,410	---	11,376	10,500
T_d o $t_{63,2}$ (min)	6,133	6,180	---	7,308	6,530
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	79,788	82,101	---	75,977	78,133
TMD ₃₀ (min)	6,064	5,370	---	7,207	6,560

- Tabla CCXIX -

IV.6.1.10.3) HUMEDAD RELATIVA 84%



- Fig. 157 -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,98558	-0,93404	---	-0,46280	-0,09442
Error estándar de a	0,02189	0,02737	---	0,01896	0,02088
Pendiente (b)	1,25125	1,20669	---	0,76738	1,42781
Error estándar de b	0,03097	0,03369	---	0,03117	0,06531
Número de puntos	10	10	---	7	4
Coef. Correlación (r)	0,99756	0,99690	---	0,99590	0,99791
Coef. Determinación (r ²)	0,99512	0,99380	---	0,99182	0,99583
t ₅₀ (min)	4,576	4,387	---	2,487	0,901
t ₇₀ (min)	7,114	6,932	---	5,107	1,326
t ₈₀ (min)	8,971	8,817	---	7,454	1,625
T _d o t _{63,2} (min)	6,133	5,944	---	4,010	1,164
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	79,788	80,951	---	87,416	95,660
TMD ₃₀ (min)	6,064	5,715	---	3,775	1,302

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

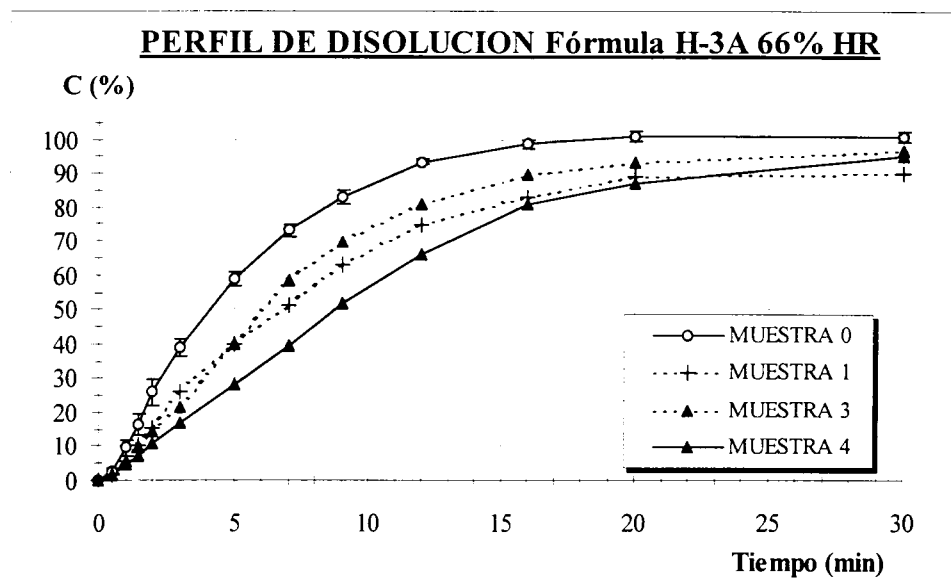
- Tabla CCXX -

IV.6.1.10.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

A 66% y 75% de humedad, las diferencias con respecto a tiempo 0 en los parámetros estudiados no son estadísticamente significativas. Sin embargo, a 84% se observa un incremento en la capacidad de liberación de INH de la formulación que se traduce en incrementos de la ED₃₀ próximos al 20% y reducciones del t_{63,2} superiores al 80%.

IV.6.1.11. FÓRMULA H-3A

IV.6.1.11.1) HUMEDAD RELATIVA 66%



- Fig. 158 -

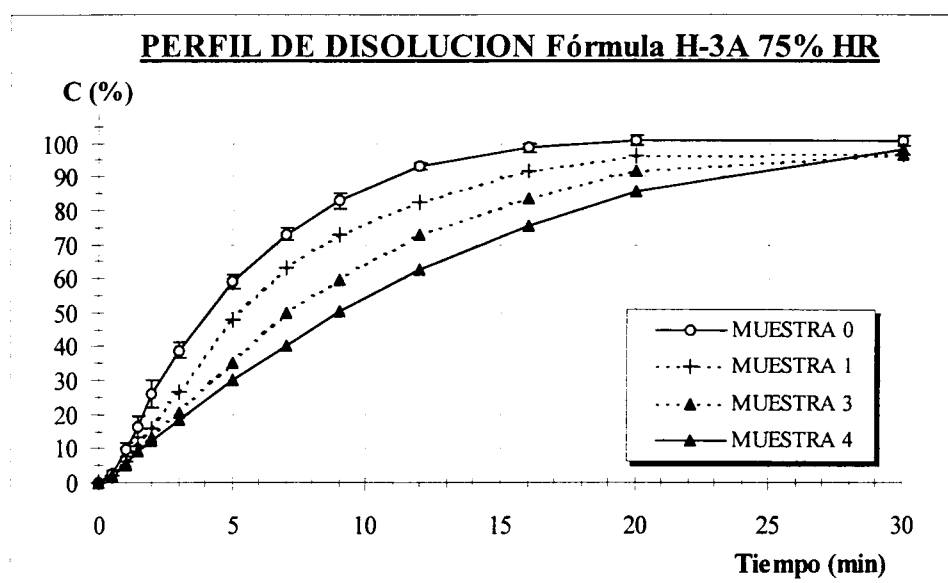
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,96601	-1,03884	---	-1,23270	-1,35964
Error estándar de a	0,02087	0,01766	---	0,01309	0,01430
Pendiente (b)	1,30612	1,07722	---	1,36167	1,27829
Error estándar de b	0,02779	0,01943	---	0,01944	0,01647
Número de puntos	9	6	---	8	12
Coef. Correlación (r)	0,99842	0,99935	---	0,99939	0,99917
Coef. Determinación (r^2)	0,99684	0,99870	---	0,99878	0,99834
t_{50} (min)	4,147	6,556	---	6,143	8,692
t_{70} (min)	6,329	10,945	---	9,215	13,388
t_{80} (min)	7,904	14,329	---	11,404	16,800
T_d o $t_{63,2}$ (min)	5,490	9,212	---	8,041	11,578
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	83,145	68,834	---	73,355	64,717
TMD ₃₀ (min)	5,056	9,350	---	7,993	10,585

- Tabla CCXXI -

IV.6.1.11.2) HUMEDAD RELATIVA 75%



- Fig. 159 -

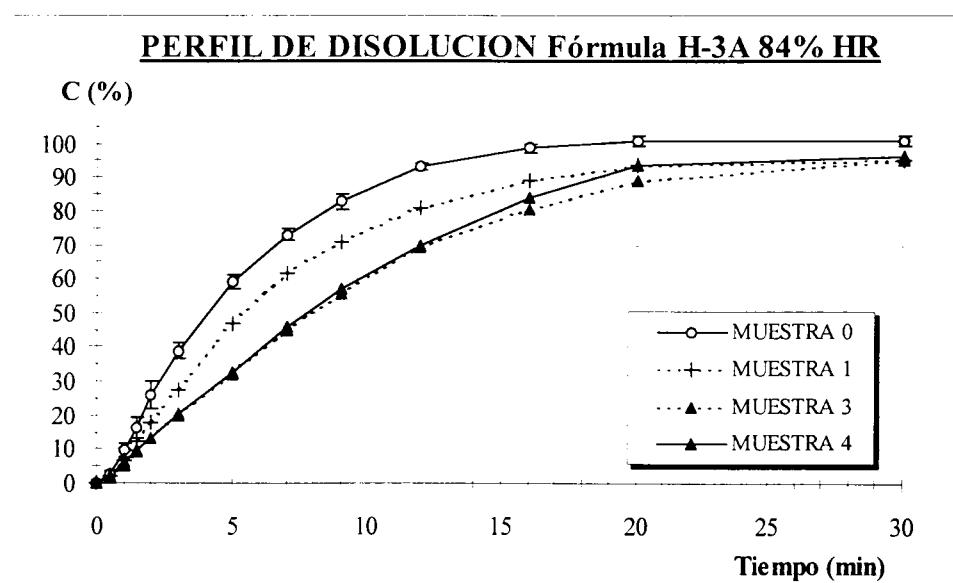
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,96601	4,72453	---	-1,26668	-1,28780
Error estándar de a	0,02087	0,03547	---	0,01677	0,02265
Pendiente (b)	1,30612	-0,15679	---	1,27090	1,22163
Error estándar de b	0,02779	0,00410	---	0,01932	0,02610
Número de puntos	9	4	---	12	12
Coef. Correlación (r)	0,99842	0,99932	---	0,99885	0,99773
Coef. Determinación (r^2)	0,99684	0,99863	---	0,99770	0,99546
t_{50} (min)	4,147	5,182	---	7,438	8,392
t_{70} (min)	6,329	8,440	---	11,485	13,187
t_{80} (min)	7,904	11,026	---	14,431	16,724
T_d o $t_{63,2}$ (min)	5,490	----	---	9,924	11,328
Modelo cinético	Weibull	Orden 1	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	83,145	75,903	---	69,415	64,062
TMD ₃₀ (min)	5,056	7,229	---	9,176	10,781

- Tabla CCXXII -

IV.6.1.11.3) HUMEDAD RELATIVA 84%



- Fig. 160 -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,96601	4,68054	---	-1,29883	-1,23958
Error estándar de a	0,02087	0,03660	---	0,02903	0,02040
Pendiente (b)	1,30612	-0,14527	---	1,26092	1,23513
Error estándar de b	0,02779	0,00423	---	0,03344	0,02350
Número de puntos	9	4	---	12	12
Coef. Correlación (r)	0,99842	0,99915	---	0,99650	0,99820
Coef. Determinación (r ²)	0,99684	0,99830	---	0,99302	0,99639
t ₅₀ (min)	4,147	5,290	---	8,014	7,494
t ₇₀ (min)	6,329	8,807	---	12,416	11,718
t ₈₀ (min)	7,904	11,598	---	15,630	14,823
T _d o t _{63.2} (min)	5,490	----	---	10,717	10,083
Modelo cinético	Weibull	Orden 1	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	83,145	74,346	---	66,846	68,932
TMD ₃₀ (min)	5,056	7,696	---	9,946	9,320

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

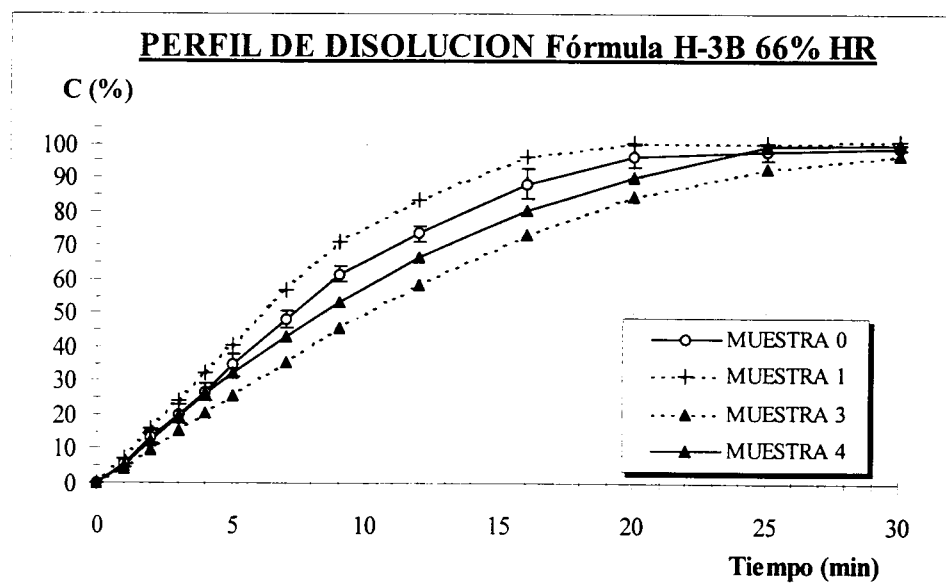
- Tabla CCXXIII -

IV.6.1.11.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

En las tres situaciones ensayadas se observa un comportamiento similar, con reducciones de la ED₃₀ próximas al 25% y tiempos extrapolados que se duplican con respecto a los obtenidos a tiempo 0. Por tanto, la formulación ve reducida de manera notable su capacidad de liberación de INH en las condiciones ensayadas.

IV.6.1.12. FÓRMULA H-3B

IV.6.1.12.1) HUMEDAD RELATIVA 66%



- Fig. 161 -

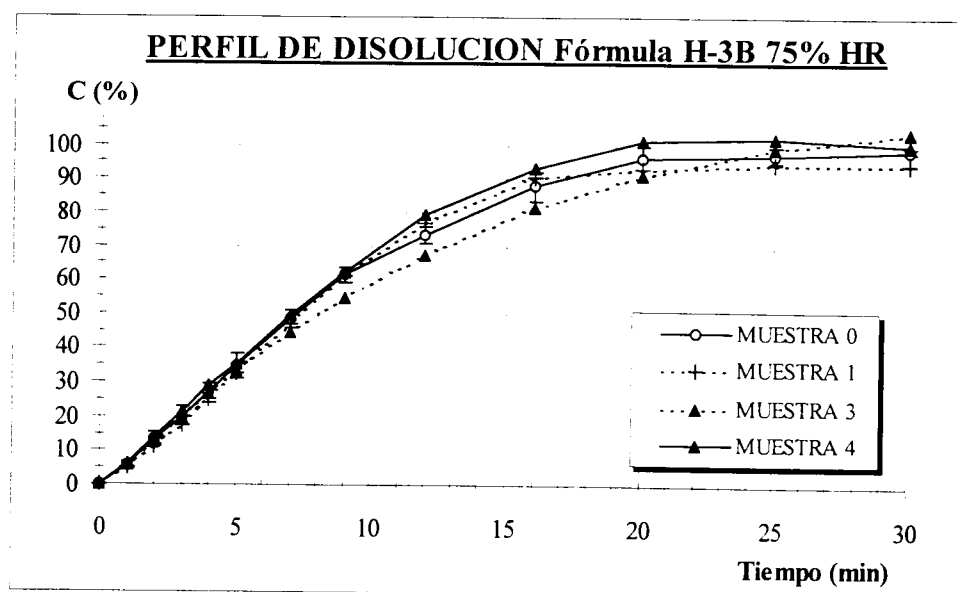
- **AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,25296	-1,28982	---	-1,39926	-1,25982
Error estándar de a	0,01550	0,03203	---	0,01928	0,01321
Pendiente (b)	1,28456	1,43970	---	1,27504	1,21933
Error estándar de b	0,01999	0,03538	---	0,01992	0,01568
Número de puntos	9	4	---	12	10
Coef. Correlación (r)	0,99915	0,99940	---	0,99878	0,99934
Coef. Determinación (r ²)	0,99831	0,99879	---	0,99757	0,99868
t ₅₀ (min)	7,104	6,100	---	9,388	7,992
t ₇₀ (min)	10,918	8,951	---	14,476	12,570
t ₈₀ (min)	13,686	10,951	---	18,177	15,948
T _d o t _{63,2} (min)	9,449	7,869	---	12,515	10,795
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	71,532	77,130	---	61,800	67,826
TMD ₃₀ (min)	8,540	6,861	---	11,460	9,652

- Tabla CCXXIV -

IV.6.1.12.2) HUMEDAD RELATIVA 75%



- Fig. 162 -

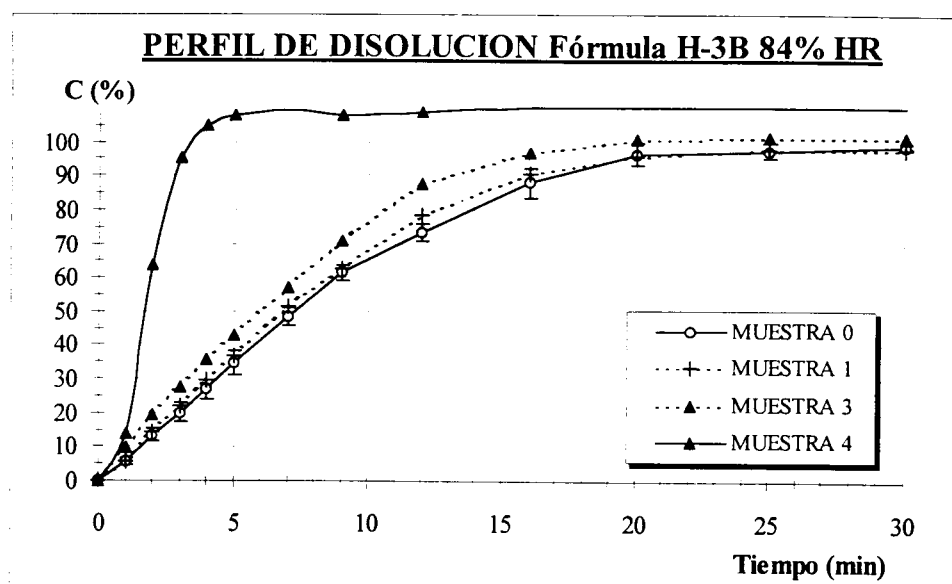
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,25296	-1,49845	---	-1,25298	-1,22856
Error estándar de a	0,01550	0,03168	---	0,01325	0,03317
Pendiente (b)	1,28456	1,54748	---	1,22719	1,30874
Error estándar de b	0,01999	0,03258	---	0,01572	0,04279
Número de puntos	9	5	---	10	9
Coef. Correlación (r)	0,99915	0,99934	---	0,99934	0,99628
Coef. Determinación (r ²)	0,99831	0,99867	---	0,99869	0,99257
t ₅₀ (min)	7,104	7,336	---	7,786	6,563
t ₇₀ (min)	10,918	10,481	---	12,210	10,008
t ₈₀ (min)	13,686	12,644	---	15,468	12,493
T _d o t _{63.2} (min)	9,449	9,296	---	10,496	8,684
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	71,532	70,471	---	68,914	74,921
TMD ₃₀ (min)	8,540	8,859	---	9,326	7,524

- Tabla CCXXV -

IV.6.1.12.3) HUMEDAD RELATIVA 84%



- Fig. 163 -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,25296	-1,23432	---	-1,03296	-0,83315
Error estándar de a	0,01550	0,01506	---	0,03617	0,00192
Pendiente (b)	1,28456	1,31047	---	1,17804	2,77593
Error estándar de b	0,01999	0,01943	---	0,05142	0,00588
Número de puntos	9	9	---	8	3
Coef. Correlación (r)	0,99915	0,99923	---	0,99433	1,00000
Coef. Determinación (r ²)	0,99831	0,99846	---	0,98870	1,00000
t ₅₀ (min)	7,104	6,613	---	5,517	1,749
t ₇₀ (min)	10,918	10,079	---	8,816	2,134
t ₈₀ (min)	13,686	12,578	---	11,279	2,369
T _d o t _{63,2} (min)	9,449	8,748	---	7,531	1,996
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	71,532	72,929	---	78,451	102,547
TMD ₃₀ (min)	8,540	8,121	---	6,465	-0,764

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

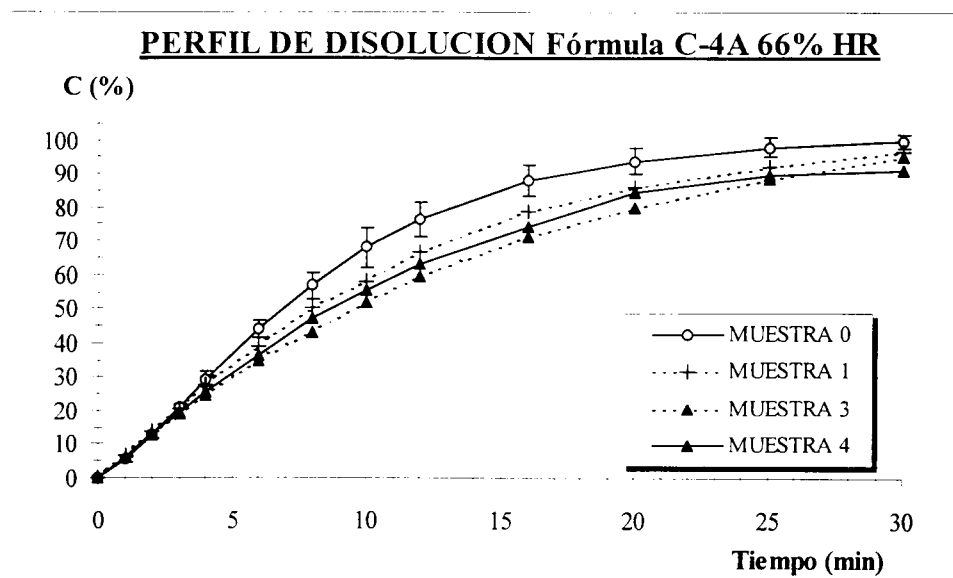
- Tabla CCXXVI -

IV.6.1.12.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

A 66% y 75% de humedad se observa una gran variabilidad entre las muestras, si bien, las diferencias en la capacidad de liberación no son significativas. Sin embargo, a 84% se observa un incremento superior al 40% de la ED₃₀, es decir, se favorece notablemente la capacidad de liberación de INH al medio.

IV.6.1.13. FÓRMULA C-4A

IV.6.1.13.1) HUMEDAD RELATIVA 66%



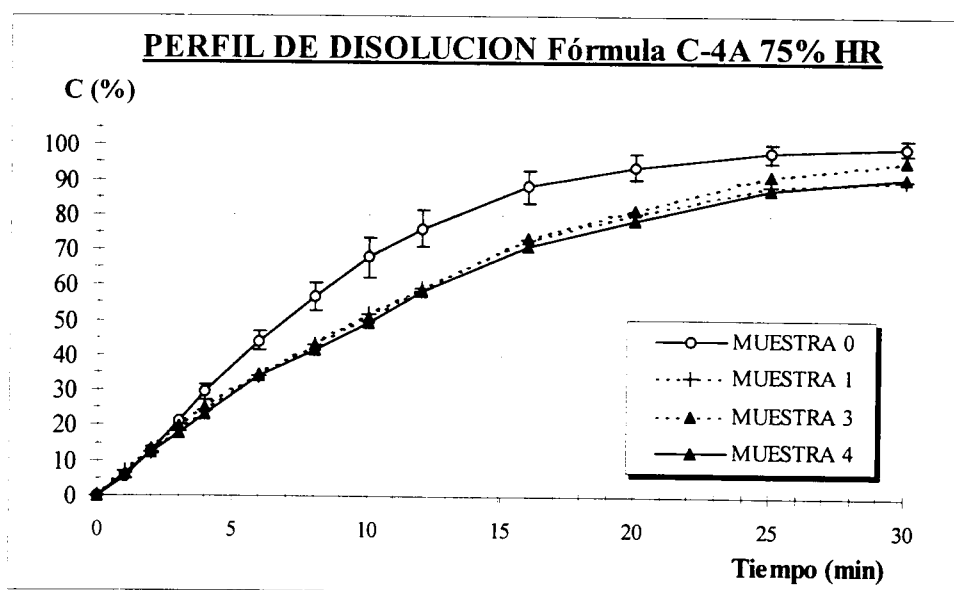
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,25022	-1,21160	---	-1,30305	-1,22428
Error estándar de a	0,00302	0,02802	---	0,01480	0,02786
Pendiente (b)	1,30500	1,15899	---	1,16491	1,13325
Error estándar de b	0,00351	0,02532	---	0,01275	0,02401
Número de puntos	10	5	---	6	6
Coef. Correlación (r)	0,99997	0,99928	---	0,99976	0,99910
Coef. Determinación (r ²)	0,99994	0,99857	---	0,99952	0,99821
t ₅₀ (min)	6,856	8,092	---	9,593	8,707
t ₇₀ (min)	10,466	13,030	---	15,409	14,173
t ₈₀ (min)	13,073	16,738	---	19,770	18,310
T _d o t _{63,2} (min)	9,079	11,102	---	13,140	12,032
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	72,097	66,015	---	61,210	63,143
TMD ₃₀ (min)	8,371	10,196	---	11,637	11,057

- Tabla CCXXVII -

IV.6.1.13.2) HUMEDAD RELATIVA 75%



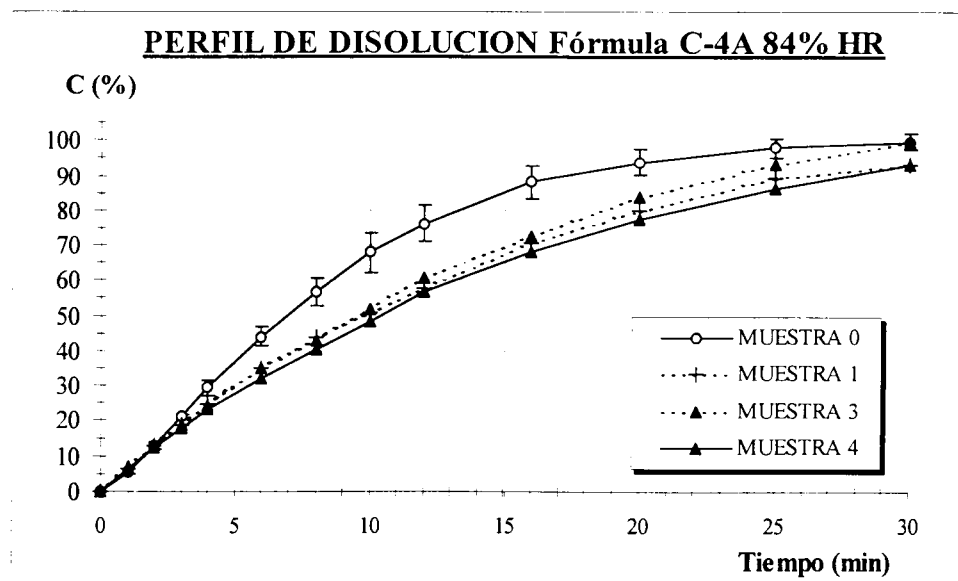
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,25022	-1,31895	---	-1,42195	-1,33441
Error estándar de a	0,00302	0,03047	---	0,04366	0,02430
Pendiente (b)	1,30500	1,18145	---	1,28089	1,17719
Error estándar de b	0,00351	0,02754	---	0,03763	0,02094
Número de puntos	10	5	---	6	6
Coef. Correlación (r)	0,99997	0,99919	---	0,99828	0,99937
Coef. Determinación (r^2)	0,99994	0,99837	---	0,99656	0,99874
t_{50} (min)	6,856	9,586	---	9,680	9,962
t_{70} (min)	10,466	15,298	---	14,896	15,923
t_{80} (min)	13,073	19,558	---	18,684	20,376
T_d o $t_{63,2}$ (min)	9,079	13,073	---	12,886	13,600
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	72,097	60,946	---	62,254	59,912
TMD ₃₀ (min)	8,371	11,716	---	11,324	12,026

- Tabla CCXXVIII -

IV.6.1.13.3) HUMEDAD RELATIVA 84%



- Fig. 166 -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,25022	-1,19784	---	-1,48359	-1,34697
Error estándar de a	0,00302	0,01329	---	0,06028	0,01959
Pendiente (b)	1,30500	1,07445	---	1,34880	1,17231
Error estándar de b	0,00351	0,01440	---	0,05196	0,01688
Número de puntos	10	11	---	6	6
Coef. Correlación (r)	0,99997	0,99919	---	0,99705	0,99959
Coef. Determinación (r ²)	0,99994	0,99839	---	0,99410	0,99917
t ₅₀ (min)	6,856	9,262	---	9,592	10,309
t ₇₀ (min)	10,466	15,484	---	14,444	16,510
t ₈₀ (min)	13,073	20,286	---	17,913	21,149
T _d o t _{63,2} (min)	9,079	13,027	---	12,587	14,093
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	72,097	60,978	---	63,322	58,951
TMD ₃₀ (min)	8,371	11,706	---	11,003	12,315

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

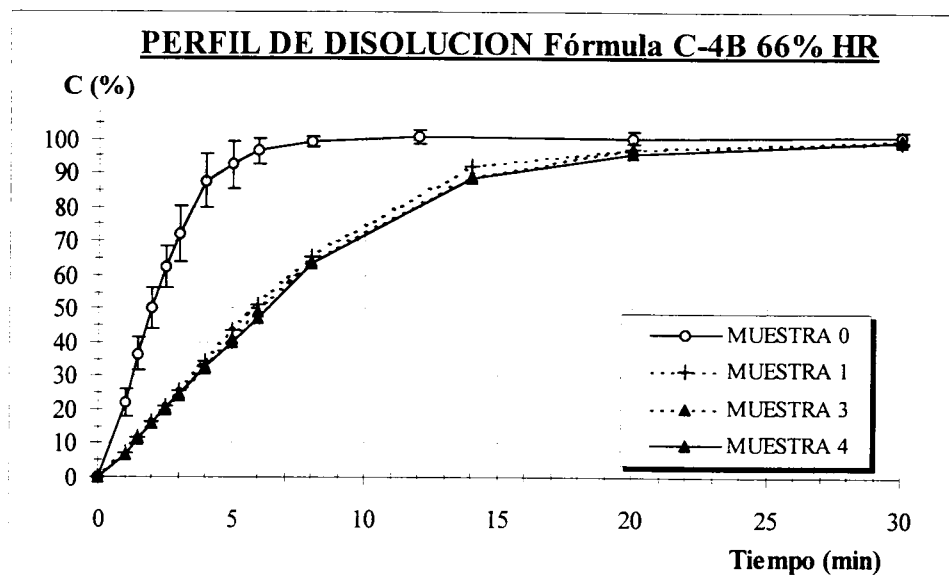
- Tabla CCXXIX -

IV.6.1.13.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

Según las reducciones de la ED₃₀ observadas (entre un 15-18% según la humedad) y los incrementos del t_{63,2}, la capacidad de liberación de la INH se ve modificada por la presencia de humedad, si bien, la reducción es similar en las tres condiciones ensayadas y se produce a partir de la primera muestra manteniéndose hasta el final del ensayo.

IV.6.1.14. FÓRMULA C-4B

IV.6.1.14.1) HUMEDAD RELATIVA 66%



- Fig. 167 -

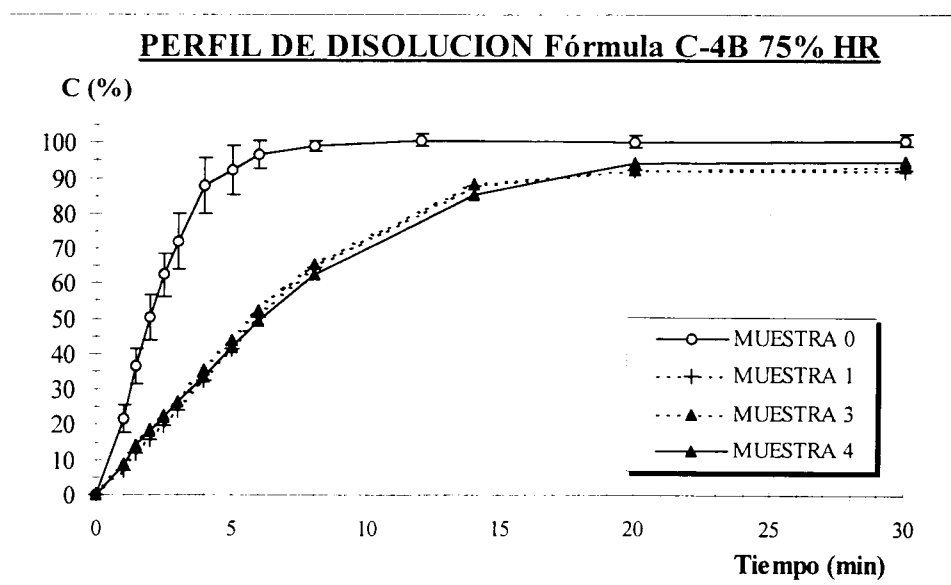
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,60467	-1,19355	---	-1,24293	-1,21139
Error estándar de a	0,01272	0,03599	---	0,00572	0,03159
Pendiente (b)	1,49063	1,36033	---	1,38505	1,32924
Error estándar de b	0,02888	0,03837	---	0,00610	0,03368
Número de puntos	7	6	---	6	6
Coef. Correlación (r)	0,99906	0,99841	---	0,99996	0,99872
Coef. Determinación (r^2)	0,99813	0,99683	---	0,99992	0,99744
t_{50} (min)	1,990	5,760	---	6,060	6,189
t_{70} (min)	2,882	8,643	---	9,028	9,375
t_{80} (min)	3,502	10,699	---	11,133	11,664
T_d o $t_{63,2}$ (min)	2,545	7,540	---	7,896	8,154
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	92,638	76,397	---	75,364	74,603
TMD ₃₀ (min)	2,209	7,081	---	7,391	7,619

- Tabla CCXXX -

IV.6.1.14.2) HUMEDAD RELATIVA 75%



- Fig. 168 -

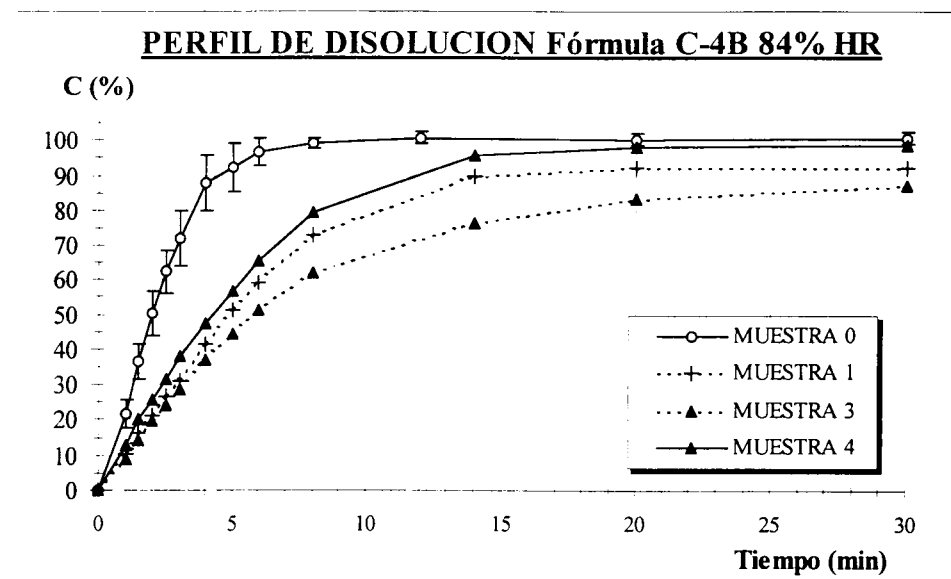
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,60467	-1,18261	---	-1,12315	-1,13090
Error estándar de a	0,01272	0,02872	---	0,00939	0,00722
Pendiente (b)	1,49063	1,31816	---	1,27261	1,23795
Error estándar de b	0,02888	0,03199	---	0,01108	0,00853
Número de puntos	7	4	---	5	5
Coef. Correlación (r)	0,99906	0,99941	---	0,99989	0,99993
Coef. Determinación (r^2)	0,99813	0,99882	---	0,99977	0,99986
t_{50} (min)	1,990	5,976	---	5,721	6,095
t_{70} (min)	2,882	9,085	---	8,829	9,520
t_{80} (min)	3,502	11,323	---	11,091	12,036
T_d o $t_{63,2}$ (min)	2,545	7,892	---	7,631	8,195
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED₃₀ (%)	92,638	72,701	---	73,620	73,202
TMD₃₀ (min)	2,209	8,190	---	7,914	8,040

- Tabla CCXXXI -

IV.6.1.14.3) HUMEDAD RELATIVA 84%



• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,60467	-0,96225	---	-0,88824	-0,97276
Error estándar de a	0,01272	0,00920	---	0,03619	0,00833
Pendiente (b)	1,49063	1,16254	---	0,91531	1,28833
Error estándar de b	0,02888	0,01438	---	0,04301	0,00983
Número de puntos	7	10	---	8	5
Coef. Correlación (r)	0,99906	0,99939	---	0,99344	0,99991
Coef. Determinación (r ²)	0,99813	0,99878	---	0,98693	0,99983
t ₅₀ (min)	1,990	4,907	---	6,259	4,281
t ₇₀ (min)	2,882	7,890	---	11,442	6,571
t ₈₀ (min)	3,502	10,127	---	15,712	8,231
T _d o t _{63,2} (min)	2,545	6,725	---	9,342	5,689
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	92,638	75,757	---	67,605	81,668
TMD ₃₀ (min)	2,209	7,273	---	9,718	5,500

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

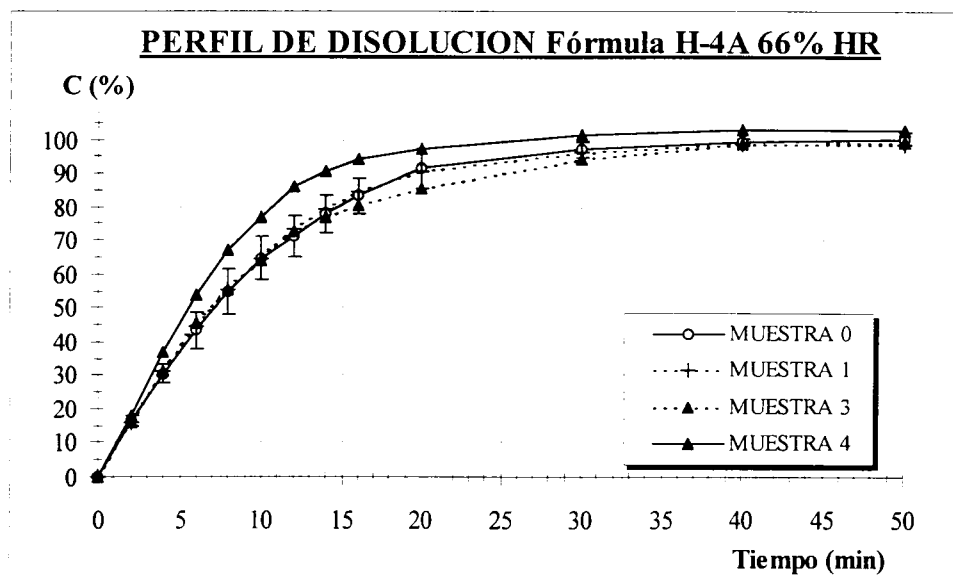
- Tabla CCXXXII -

IV.6.1.14.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

La capacidad de liberación de la INH se ve notablemente reducida por la humedad, con descensos de la ED₃₀ similares en las tres condiciones ensayadas y que se producen desde la primera muestra y se mantienen hasta el final. Se observa una exposición crítica en humedad y tiempo en la que comienza a recuperarse la capacidad de liberación inicial.

IV.6.1.15. FÓRMULA H-4A

IV.6.1.15.1) HUMEDAD RELATIVA 66%



- Fig. 170 -

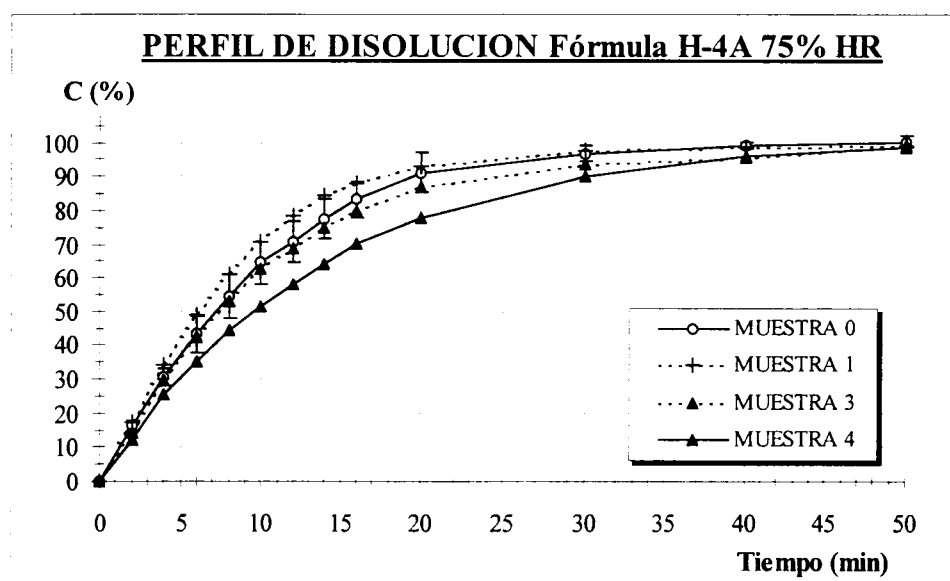
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,11381	-0,95435	---	-0,82338	-1,13568
Error estándar de a	0,01882	0,05715	---	0,03201	0,02034
Pendiente (b)	1,13164	1,00764	---	0,85976	1,31349
Error estándar de b	0,01937	0,04575	---	0,02563	0,02172
Número de puntos	9	5	---	5	6
Coef. Correlación (r)	0,99898	0,99692	---	0,99867	0,99945
Coef. Determinación (r^2)	0,99795	0,99385	---	0,99734	0,99891
t_{50} (min)	6,976	6,154	---	5,923	5,539
t_{70} (min)	11,363	10,644	---	11,258	8,433
t_{80} (min)	14,685	14,198	---	15,779	10,519
T_d o $t_{63,2}$ (min)	9,644	8,854	---	9,072	7,322
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	69,674	69,873	---	67,708	77,595
TMD ₃₀ (min)	9,098	9,038	---	9,688	6,722

- Tabla CCXXXIII -

IV.6.1.15.2) HUMEDAD RELATIVA 75%



- Fig. 171 -

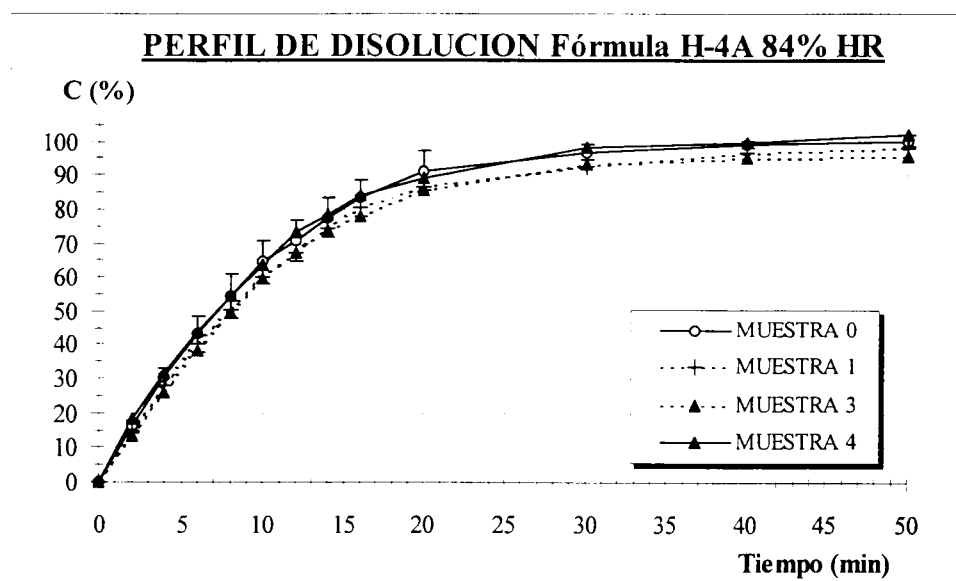
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,11381	-1,11279	---	-1,10519	-1,18869
Error estándar de a	0,01882	0,01023	---	0,01157	0,01565
Pendiente (b)	1,13164	1,20481	---	1,08921	1,05019
Error estándar de b	0,01937	0,01034	---	0,01080	0,01335
Número de puntos	9	5	---	7	7
Coef. Correlación (r)	0,99898	0,99989	---	0,99975	0,99960
Coef. Determinación (r^2)	0,99795	0,99978	---	0,99951	0,99919
t_{50} (min)	6,976	6,187	---	7,388	9,557
t_{70} (min)	11,363	9,784	---	12,266	16,168
t_{80} (min)	14,685	12,450	---	16,011	21,315
T_d o $t_{63,2}$ (min)	9,644	8,387	---	10,344	13,548
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	69,674	73,231	---	66,960	59,575
TMD ₃₀ (min)	9,098	8,031	---	9,912	12,128

- Tabla CCXXXIV -

IV.6.1.15.3) HUMEDAD RELATIVA 84%



- Fig. 172 -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,11381	-1,18555	---	-1,21223	-1,14098
Error estándar de a	0,01882	0,01869	---	0,02184	0,02956
Pendiente (b)	1,13164	1,14839	---	1,16102	1,15615
Error estándar de b	0,01937	0,01743	---	0,02037	0,02758
Número de puntos	9	7	---	7	7
Coef. Correlación (r)	0,99898	0,99942	---	0,99923	0,99858
Coef. Determinación (r^2)	0,99795	0,99885	---	0,99846	0,99716
t_{50} (min)	6,976	7,830	---	8,073	7,066
t_{70} (min)	11,363	12,664	---	12,988	11,392
t_{80} (min)	14,685	16,305	---	16,677	14,643
T_d o $t_{63,2}$ (min)	9,644	10,773	---	11,069	9,702
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	69,674	65,946	---	65,218	69,838
TMD ₃₀ (min)	9,098	10,216	---	10,435	9,049

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

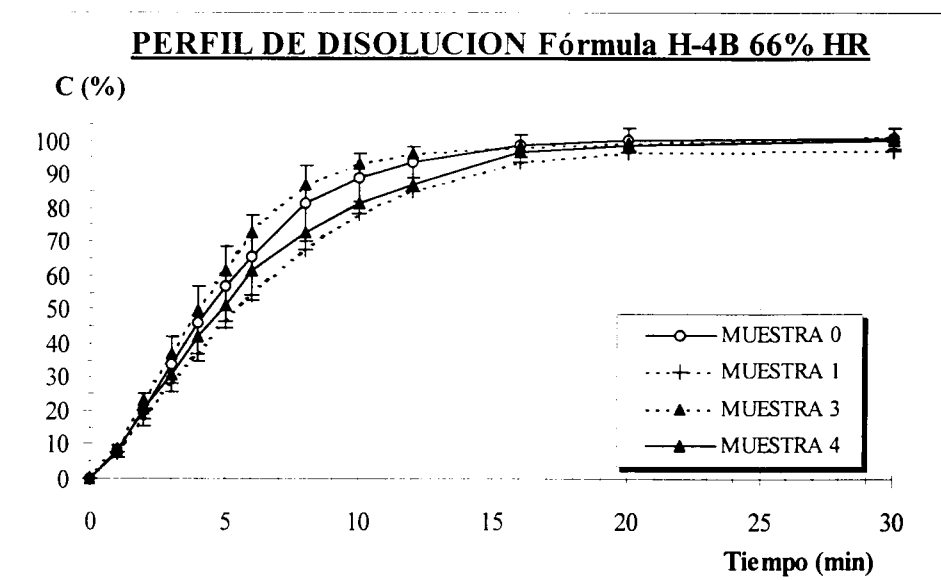
- Tabla CCXXXV -

IV.6.1.15.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

Las diferencias en los perfiles de disolución obtenidos no son estadísticamente significativas, por lo que puede afirmarse que la capacidad de liberación del principio activo permanece inalterada en las condiciones estudiadas.

IV.6.1.16. FÓRMULA H-4B

IV.6.1.16.1) HUMEDAD RELATIVA 66%



- Fig. 173 -

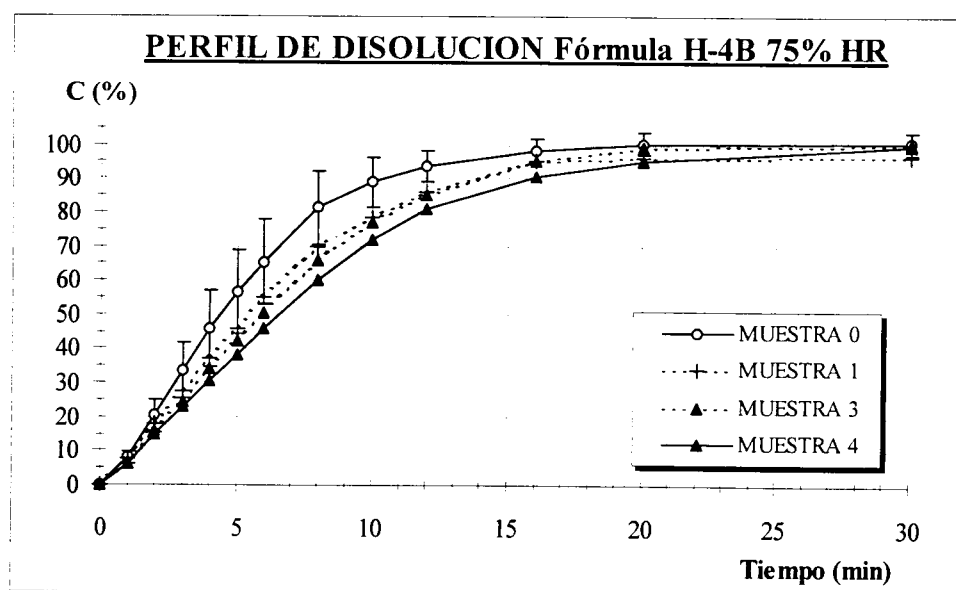
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,06138	-1,09672	---	-1,03494	-1,05324
Error estándar de a	0,01472	0,00522	---	0,01094	0,01600
Pendiente (b)	1,40964	1,27484	---	1,46174	1,28995
Error estándar de b	0,01927	0,00718	---	0,01504	0,02202
Número de puntos	6	9	---	9	9
Coef. Correlación (r)	0,99963	0,99989	---	0,99963	0,99898
Coef. Determinación (r^2)	0,99925	0,99978	---	0,99926	0,99796
t_{50} (min)	4,365	5,438	---	3,973	4,933
t_{70} (min)	6,458	8,385	---	5,797	7,568
t_{80} (min)	7,935	10,529	---	7,070	9,478
T_d o $t_{63,2}$ (min)	5,662	7,249	---	5,105	6,554
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	82,855	76,114	---	84,341	79,787
TMD ₃₀ (min)	5,144	6,977	---	4,698	6,064

- Tabla CCXXXVI -

IV.6.1.16.2) HUMEDAD RELATIVA 75%



- Fig. 174 -

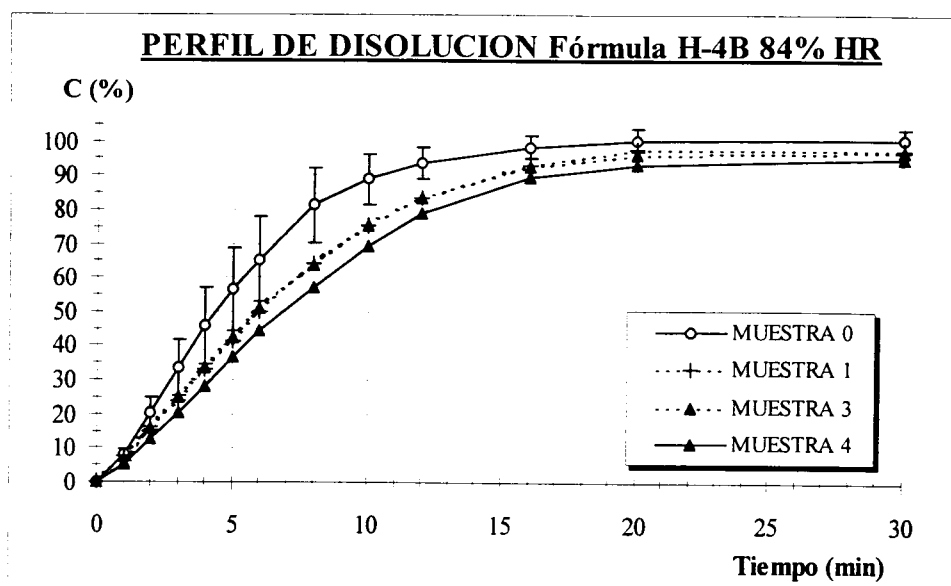
• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan el modelo cinético al cual han sido ajustados los perfiles de disolución obtenidos, así como los tiempos extrapolados y parámetros amodelísticos calculados de los mismos:

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,06138	-1,09729	---	-1,19928	-1,20520
Error estándar de a	0,01472	0,00623	---	0,01136	0,01156
Pendiente (b)	1,40964	1,28550	---	1,36156	1,30084
Error estándar de b	0,01927	0,00857	---	0,01563	0,01467
Número de puntos	6	9	---	9	10
Coef. Correlación (r)	0,99963	0,99984	---	0,99954	0,99949
Coef. Determinación (r^2)	0,99925	0,99969	---	0,99908	0,99898
t_{50} (min)	4,365	5,367	---	5,806	6,370
t_{70} (min)	6,458	8,247	---	8,710	9,738
t_{80} (min)	7,935	10,336	---	10,780	12,172
T_d o $t_{63,2}$ (min)	5,662	7,138	---	7,600	8,443
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	82,855	77,029	---	77,176	73,910
TMD ₃₀ (min)	5,144	6,891	---	6,847	7,827

- Tabla CCXXXVII -

IV.6.1.16.3) HUMEDAD RELATIVA 84%



- Fig. 175 -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,06138	-1,25100	---	-1,19769	-1,29762
Error estándar de a	0,01472	0,00519	---	0,00989	0,00662
Pendiente (b)	1,40964	1,39774	---	1,34452	1,37119
Error estándar de b	0,01927	0,00548	---	0,01255	0,00841
Número de puntos	6	4	---	10	10
Coef. Correlación (r)	0,99963	0,99998	---	0,99965	0,99985
Coef. Determinación (r ²)	0,99925	0,99997	---	0,99930	0,99970
t ₅₀ (min)	4,365	6,041	---	5,921	6,765
t ₇₀ (min)	6,458	8,968	---	8,928	10,119
t ₈₀ (min)	7,935	11,038	---	11,079	12,505
T _d o t _{63,2} (min)	5,662	7,853	---	7,777	8,838
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	82,855	75,698	---	75,272	71,491
TMD ₃₀ (min)	5,144	7,291	---	7,418	8,553

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCXXXVIII -

IV.6.1.16.4) COMENTARIO DE RESULTADOS

La capacidad de liberación de INH permanece inalterada a 66% de humedad. En presencia de humedades superiores se produce una ligera reducción de dicha capacidad, ya que las ED₃₀ obtenidas no son en ningún caso inferiores al 13% de la original.

IV.6.1.17.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE RESULTADOS

ESTABILIDAD FISICA
ASPECTO Y VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

IV.6.1.17.1) ASPECTO

En las siguientes tablas se recoge la evolución del aspecto de las unidades seleccionadas para cada una de las formulaciones a lo largo del ensayo.

⇒ Evolución del aspecto de las formulaciones 1

Humedad	Muestra	Aspecto
66%	1	Ligero oscurecimiento. En C-1B y H-1A se observa moteado
	2	Las fórmulas C aparecen moteadas mientras que en las H el oscurecimiento es uniforme
	3	La fórmula C-1A aparece como la menos degradada mientras que en la C-1B se observa un claro moteado. Las H presentan una tonalidad amarillenta.
	4	Las fórmulas C aparecen moteadas mientras que en las H el oscurecimiento es uniforme. Las variantes B aparecen más degradadas que las A
75%	1	Ligero oscurecimiento
	2	Fórmulas C moteadas y H oscurecidas uniformemente, siendo la H-1B la más oscurecida
	3	Todas las formulaciones aparecen ligeramente oscurecidas
	4	Los comprimidos de la fórmula C-1A aparecen moteados. En el resto de formulaciones, el oscurecimiento es uniforme, siendo en la H-1B más acusado.
84%	1	Ligero oscurecimiento
	2	La fórmula H-1B aparece como la más oscurecida.
	3	La fórmula H-1B es la formulación más degradada en cuanto a oscurecimiento y aparición de rugosidades en las superficies.
	4	Todas las formulaciones se muestran oscurecidas, aunque la C-1A parece la menos alterada y la H-1B la mas degradada

- Tabla CCXXXIX -

⇒ Evolución del aspecto de las formulaciones 2.

Humedad	Muestra	Aspecto
66%	2	Los comprimidos C-2A aparecen inalterados, los C-2B moteados y los H oscurecidos aunque no se aprecian diferencias entre H-2A y H-2B
	3	Todos los comprimidos evaluados están oscurecidos, siendo los C-2A los menos alterados y observándose en los C-2B cierto moteado
	4	Los comprimidos de la fórmula C-2B aparecen moteados mientras que en el resto el pardeamiento es uniforme siendo los H-2B los más afectados y los C-2A los menos
75%	2	Los C-2A presentan un ligero moteado, mucho más acusado en los C-2B, mientras que los H aparecen oscurecidos aunque sin diferencias entre H-2A y H-2B
	3	Los comprimidos C aparecen moteados, mientras que en los H el oscurecimiento es uniforme
	4	Las fórmulas H aparecen moteadas, mientras que en las C el oscurecimiento es uniforme
84%	2	Todos aparecen oscurecidos uniformemente, salvo los C-2A en los que se aprecia un ligero moteado
	3	Los comprimidos C aparecen moteados, mientras que en los H el oscurecimiento es uniforme
	4	Todos los comprimidos evaluados aparecen oscurecidos, si bien, son los C-2B los más oscuros y los que muestran más alteraciones en la superficie.

- Tabla CCXL -

⇒ Evolución del aspecto de las formulaciones 3.

Humedad	Muestra	Aspecto
66%	1	No se observan signos externos de alteración
	3	No se observan signos externos de alteración
	4	Todos las formulaciones evaluadas aparecen oscurecidas, y siempre las B más que las A. En las C se observa moteado mientras que en las H el pardeamiento es uniforme.
75%	1	No se observan signos externos de alteración
	3	Los C-3A parecen inalterados. En el resto se observa cierto oscurecimiento. Los H-3B además presentan rugosidades en la superficie
	4	Todos las formulaciones evaluadas aparecen oscurecidas, y siempre las B más que las A. En las C se observa moteado mientras que en las H el pardeamiento es uniforme.
84%	1	Sólo en los comprimidos H-3B se observa un ligero oscurecimiento
	3	Todos los comprimidos evaluados aparecen oscurecidos y con rugosidades en la superficie, siendo los H-3B los más alterados
	4	Todos las formulaciones evaluadas aparecen oscurecidas, y siempre las B más que las A. En las C se observa moteado mientras que en las H el pardeamiento es uniforme.

- Tabla CCXLI -

⇒ Evolución del aspecto de las formulaciones 4.

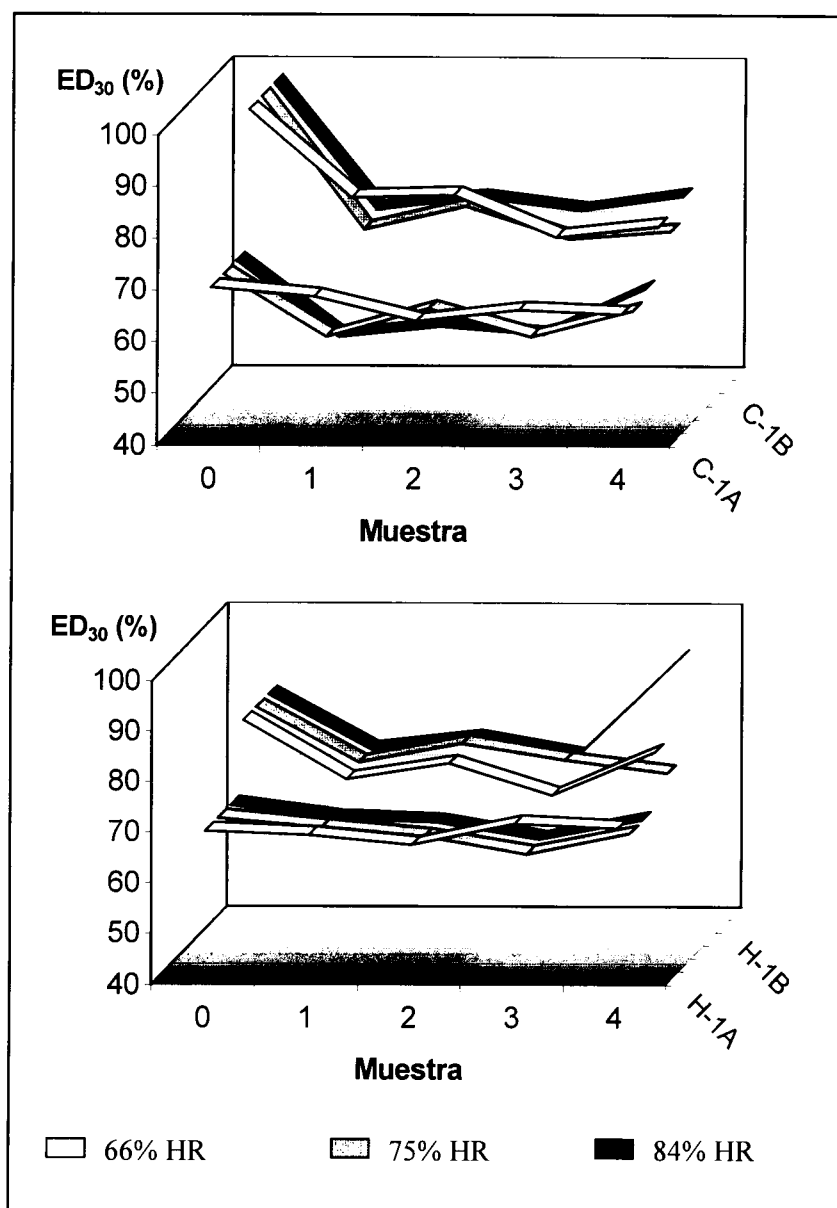
Humedad	Muestra	Aspecto
66%	1	La fórmula C-4B presenta un moteado más oscuro que la C-4A. Las fórmulas H aparecen inalteradas
	3	Todas las formulaciones evaluadas aparecen oscurecidas, y siempre las B más que las A. En las C se observa moteado mientras que en las H el pardeamiento es uniforme.
	4	Los comprimidos C aparecen moteados mientras que en los H el oscurecimiento es uniforme.
75%	1	Las fórmulas C aparecen amarillentas mientras que las H se muestran inalteradas
	3	Todas las formulaciones evaluadas aparecen oscurecidas. En las C se observa moteado mientras que en las H el pardeamiento es uniforme.
	4	Todas las unidades evaluadas presentan un notable oscurecimiento siendo las B más oscuras que las A
84%	1	Todos los comprimidos presentan una tonalidad amarillenta, siendo los de la fórmula C-4B los más oscuros y los H-4A los más claros
	3	Todos oscurecidos aunque las fórmulas A lo están de una manera menos homogénea que las B
	4	Todas las unidades evaluadas presentan un notable oscurecimiento siendo las B más oscuras que las A

- Tabla CCXLII -

IV.6.1.17.2) EFICACIA DE DISOLUCIÓN

En los siguientes gráficos se representa la evolución de la ED_{30} a lo largo del ensayo de estabilidad para las diferentes variantes galénicas ensayadas con cada uno de los excipientes estudiados.

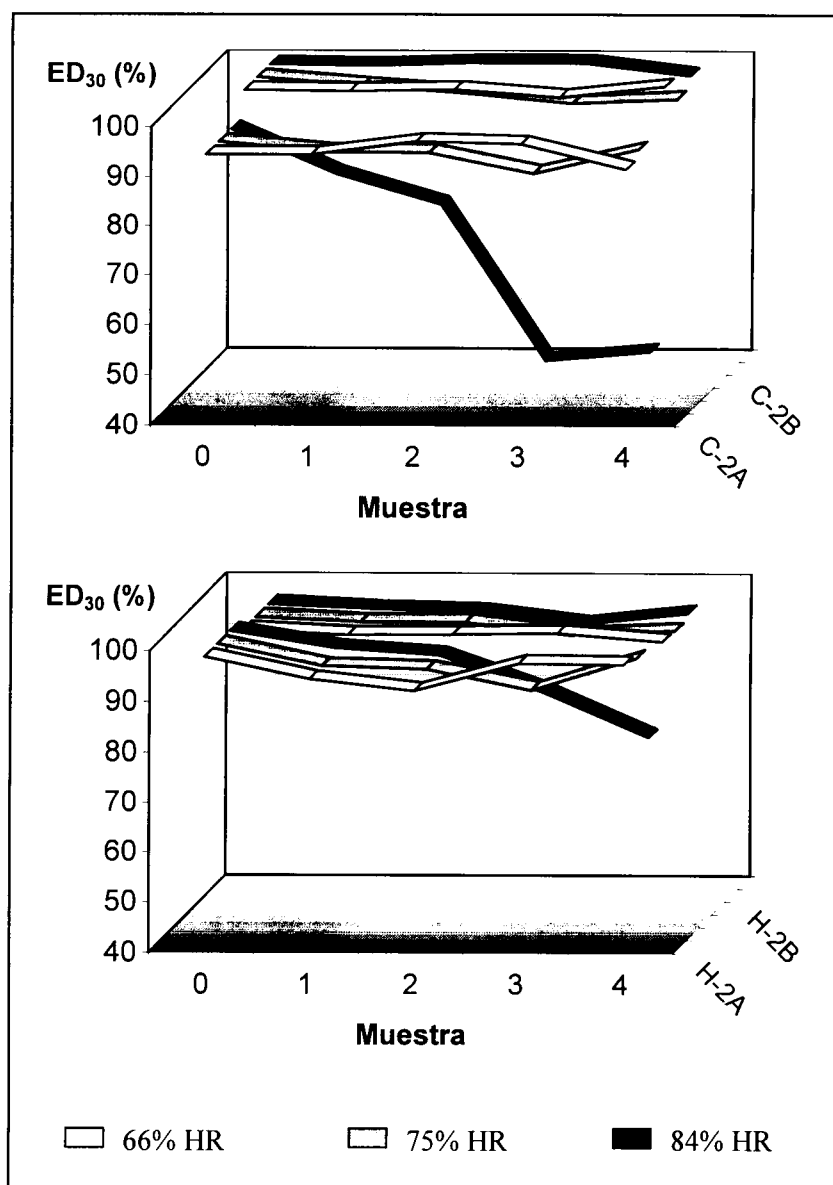
⇒ Formulaciones 1.



- Fig. 176 -

Las formulaciones que incorporan el agente superdisgregante se muestran mucho más sensibles a la humedad ambiental que sus homólogas formuladas sin dicho excipiente, las cuales se muestran estables a lo largo del ensayo

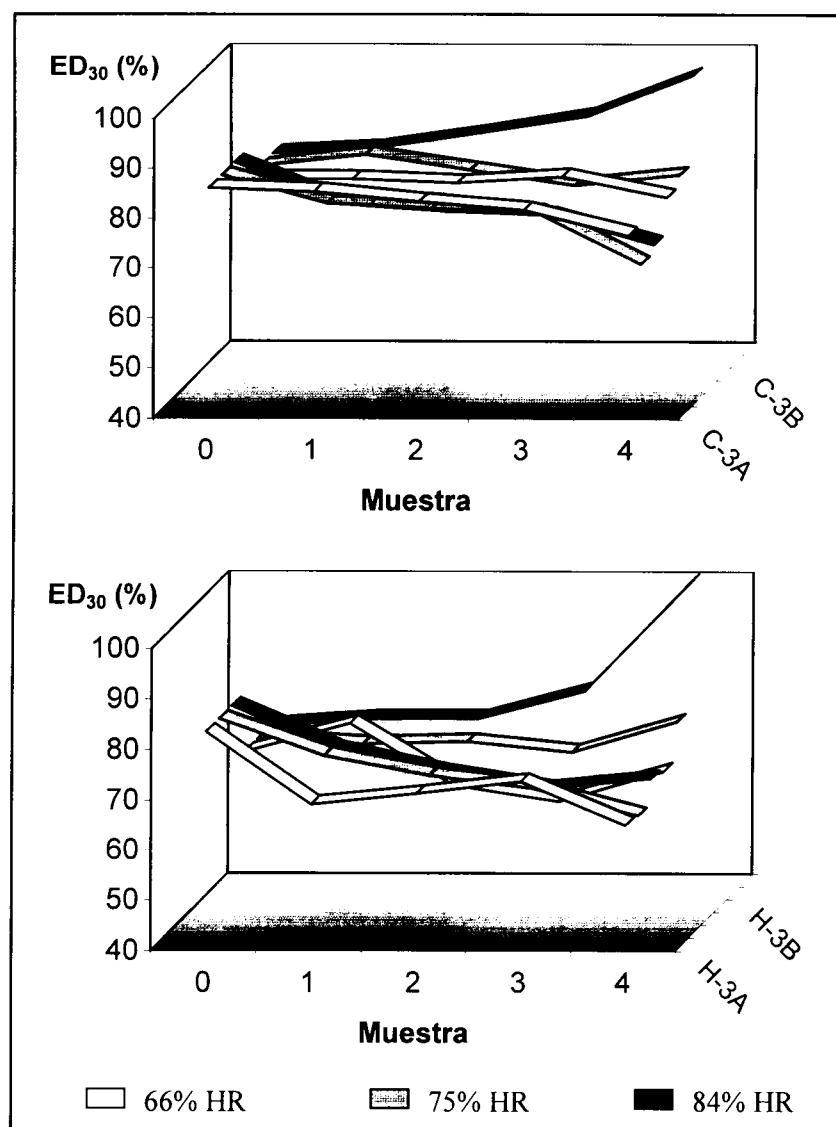
⇒ **Formulaciones 2.**



- Fig.177 -

Las cuatro formulaciones objeto de estudio son estables en la mayoría de las condiciones ensayadas. Las fórmulas CA y HA, que no incorporan el 5% de agente superdisgregante en su diseño original, presentan una gran inestabilidad física a una humedad ambiental del 84%, lo que se traduce en un notable descenso en su capacidad de liberación del principio activo al medio. Dicho descenso es mucho más acusado en la formulación de compresión directa que en su homóloga elaborada mediante granulación húmeda.

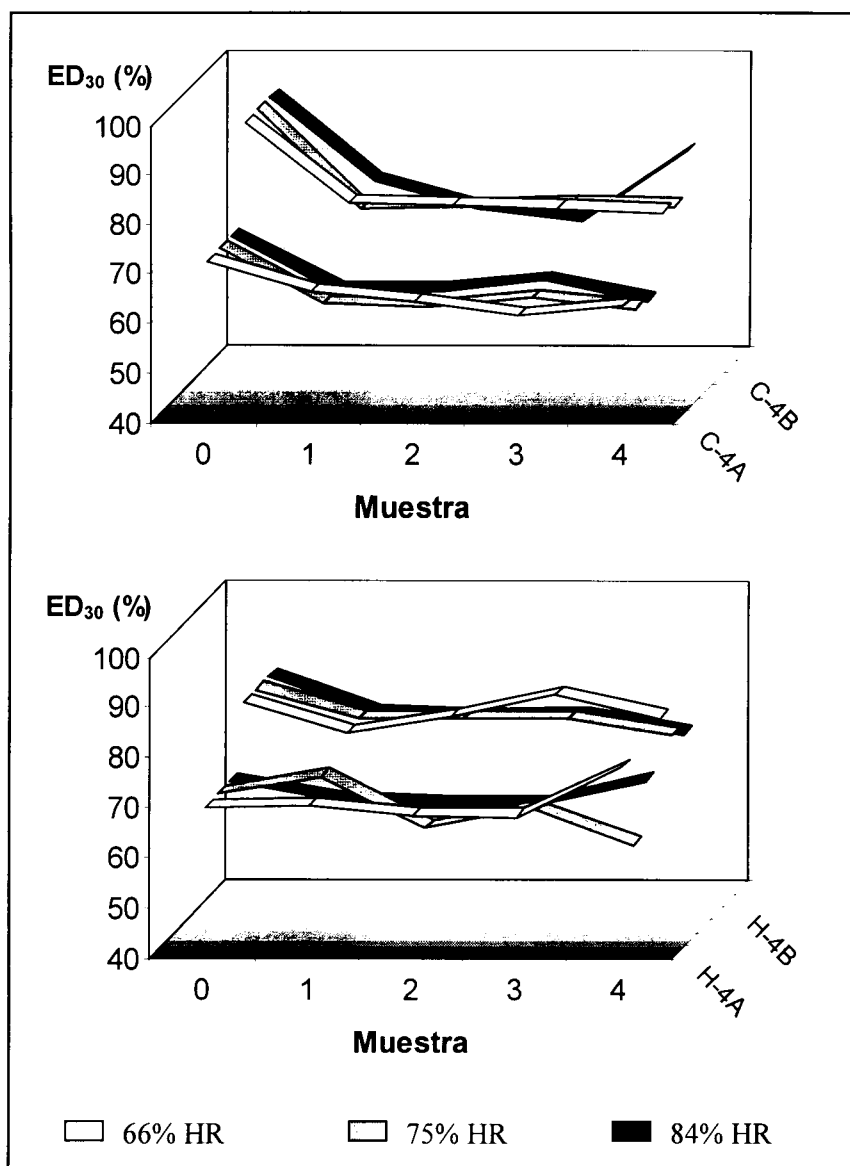
⇒ **Formulaciones 3.**



- Fig. 178 -

En las fórmulas A, sin disgregante, se observa una reducción significativa de la ED₃₀ a lo largo del ensayo en las tres condiciones estudiadas. Tan solo a una humedad ambiental del 66% se puede afirmar que la fórmula C-3A permanece estable durante el estudio. Las formulaciones B por su parte, se muestran relativamente estables tanto a 66% de humedad ambiental como a 75%. Es en la condición más drástica, 84% de humedad relativa, en donde se observa un notable incremento en los valores de ED₃₀, que al final del ensayo rondan el 100%.

⇒ **Formulaciones 4.**



- Fig. 179 -

En las formulaciones elaboradas mediante compresión directa se observa una reducción de la ED₃₀ en la primera toma de muestra, manteniéndose dicho valor hasta el final. Dicha reducción es mucho más acusada en la fórmula B que en la A, si bien, la ED₃₀ de la fórmula B es en todo momento superior a la fórmula A. En la fórmula H-4B el comportamiento es similar a 75% y 84% de humedad relativa, manteniéndose estable a 66%. Por su parte, la formulación H-4A se mantiene estable a lo largo del ensayo, y tan solo se observa cierta inestabilidad en la última toma de muestra.

IV.6.1.17.3) CONCLUSIONES PARCIALES

Con respecto a las propiedades organolépticas, se observa que las formulaciones de compresión directa aparecen menos alteradas que las formulaciones de granulación húmeda. Los comprimidos que incorporan un 5% de almidón glicolato sódico aparecen más alterados que aquellos diseñados sin dicho excipiente. Por tanto, el orden de degradación general con respecto al aspecto sería el siguiente: HB > HA > CB > CA. Además, en las formulaciones elaboradas con lactosa o derivados se observa que a lo largo del ensayo aparecen rugosidades en la superficie de los comprimidos evaluados. Dicha alteración no se observa con lactosa cocranulada o con manitol.

Las formulaciones elaboradas con α -lactosa monohidrato o con manitol presentan una ED₃₀ muy similar a lo largo del ensayo. Se ha observado también que existe para cada formulación una humedad ambiental y un tiempo crítico de exposición a la misma a partir del cual se observan alteraciones en la ED₃₀. A modo de ejemplo, la fórmula C-2A se muestra inalterada con respecto a este parámetro a lo largo del ensayo tanto a 66% como a 75% de humedad relativa, mientras que prácticamente desde el principio del ensayo realizado a 84% de humedad se observa una notable reducción del mismo. Por lo general, las formulas elaboradas mediante granulación húmeda muestran menores alteraciones en la ED₃₀ que aquellas obtenidas por compresión directa, lo cual puede ser debido al diferente comportamiento reológico (elasticidad, plasticidad, etc.). La incorporación del disgregante se muestra como un factor de inestabilidad en la mayoría de las formulaciones, si bien, en las formulaciones 2 que poseen una gran capacidad de liberación del principio activo al medio, su incorporación resulta un recurso galénico eficaz para aumentar la estabilidad de la misma especialmente en las formulaciones de compresión directa.

La reducción de la ED₃₀ en muchas de las formulaciones estudiadas y posterior incremento de dicho parámetro podría explicarse considerando que el PVP incorporado es capaz de ejercer su actividad aglutinante cuando la higroscopicidad de la formulación hace que el comprimido capte cierta cantidad de agua, aumentando la cohesión entre las partículas. Cuando la incorporación de agua sobrepasa un valor crítico, el desmoronamiento de la estructura interna se traduciría en incrementos de la ED₃₀.

En términos de estabilidad física y según los resultados obtenidos, se seleccionan las formulaciones H-1A, C-2B, H-2B, C-4A y H-4A. Si consideramos además la gran capacidad de liberación que poseen las formulaciones 2, las más adecuadas serían las fórmulas C-2B y H-2B con ED₃₀ a lo largo del ensayo en todas las condiciones estudiadas, siempre por encima de un 90%

IV.6.2.

ESTABILIDAD QUÍMICA: **FORMACIÓN DE HIDRAZONAS**

IV.6.2.1. FÓRMULA C-1A

IV.6.2.1.1) ISONIAZIDA EFECTIVA

El porcentaje de isoniazida libre, esto es, no ligada a lactosa y por lo tanto capaz de ejercer su actividad terapéutica, con respecto a la cantidad inicialmente dosificada, es la siguiente:

t (días)	66% HR	75% HR	84% HR
0	100,00 (2,71)	100,00 (2,71)	100,00 (2,71)
33	100,10 (1,14)	100,00 (1,85)	100,00 (2,61)
61	100,10 (1,09)	97,65 (2,72)	96,03 (2,09)
117	100,30 (2,44)	96,94 (0,08)	92,91 (2,82)
258	92,78 (1,63)	81,58 (3,48)	69,09 (3,21)

Entre paréntesis se recoge la desviación estándar

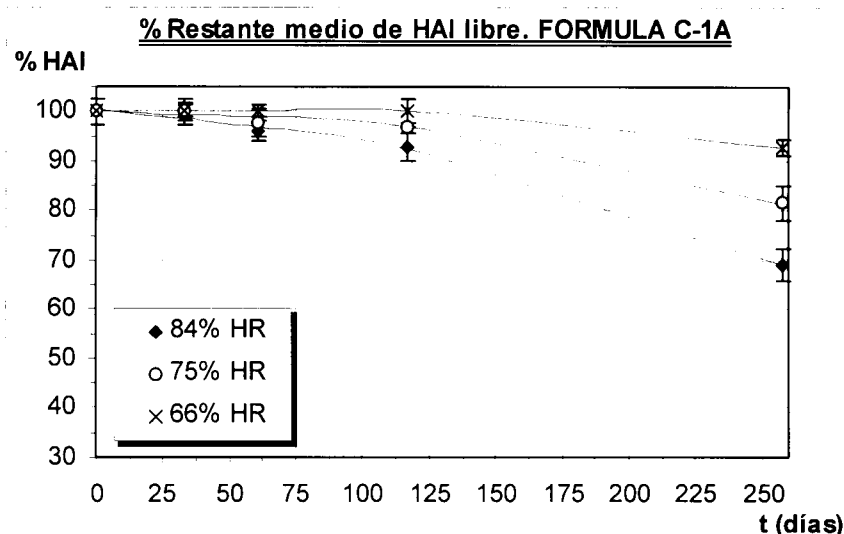
- Tabla CCXLIII -

Los resultados obtenidos para cada humedad relativa se ajustaron a un polinomio de grado tres mediante el paquete de programas para el ajuste de curvas y análisis estadístico SIMFIT 5.0.

$y = p(1) + p(2) x + p(3) x^2 + p(4) x^3$				
HR (%)	p (1)	p (2)	p (3)	p (4)
66	100,4	-0,05645	3,51E-05	-1,12E-06
75	100,3	-0,03148	16,97E-05	-1,28E-06
84	100,1	-0,00727	19,98E-05	-1,09E-06

- Tabla CCXLIV -

En el siguiente gráfico se representan los resultados obtenidos y su desviación estándar unidos entre sí por la curva extrapolada mediante ajuste polinómico.



- Fig. 180 -

IV.6.2.1.2) HUMEDAD RELATIVA 66%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	7,50	0,16	7,09	2,11	7,08	1,61	5,67	0,26
2	15,20	1,04	13,12	3,32	14,12	2,93	10,70	0,75
3	22,67	1,90	19,28	4,83	20,85	5,25	15,51	0,61
4	30,20	2,51	25,48	5,70	27,62	5,85	20,99	0,67
6	43,04	5,40	35,32	7,02	37,76	6,68	30,39	1,14
9	56,76	6,09	49,12	9,15	52,75	6,92	43,85	2,02
12	68,95	6,17	61,95	8,51	64,37	7,68	55,15	2,09
15	77,10	6,46	71,96	7,63	74,66	6,63	65,85	2,18
20	89,45	3,44	85,35	8,12	87,98	3,04	79,20	2,91
25	95,09	1,21	91,28	5,70	93,20	3,04	88,60	0,94
30	98,45	1,82	95,88	3,79	96,92	1,72	91,38	1,34
40	101,34	2,16	100,76	4,65	100,51	2,09	92,51	1,47

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCXLV -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,19443	-1,11365	-1,17147	-1,15957	-1,37641
Error estándar de a	0,03032	0,01036	0,02037	0,01798	0,03081
Pendiente (b)	1,19791	1,10364	1,07949	1,11315	1,20671
Error estándar de b	0,03586	0,01225	0,02408	0,01963	0,02869
Número de puntos	9	9	9	10	7
Coef. Correlación (r)	0,99688	0,99957	0,99826	0,99876	0,99859
Coef. Determinación (r ²)	0,99377	0,99914	0,99653	0,99752	0,99718
t ₅₀ (min)	7,315	7,326	8,665	7,920	10,203
t ₇₀ (min)	11,598	12,082	14,451	13,005	16,123
t ₈₀ (min)	14,778	15,716	18,909	16,880	20,507
T _d o t _{63,2} (min)	9,933	10,211	12,168	11,008	13,824
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	70,230	68,420	63,665	65,870	58,906
TMD ₃₀ (min)	8,931	9,474	10,900	10,239	12,328

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCXLVI -

IV.6.2.1.3) HUMEDAD RELATIVA 75%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	6,63	0,50	7,13	1,28	6,41	0,68	5,63	0,99
2	12,36	0,52	12,97	2,59	12,09	1,02	10,63	2,22
3	17,09	1,16	18,36	2,54	16,77	1,45	14,64	2,08
4	21,95	1,78	23,46	2,95	21,60	1,56	19,56	2,92
6	30,22	2,38	32,90	4,08	30,98	2,53	27,32	4,77
9	42,15	2,56	46,15	4,05	42,90	4,28	38,13	4,32
12	53,95	2,69	58,16	6,37	52,60	5,15	47,62	5,73
15	63,04	4,80	67,55	6,89	62,25	4,55	55,16	6,13
20	76,34	6,72	80,99	7,46	74,29	4,95	66,75	5,15
25	87,84	6,47	89,07	3,02	82,94	4,36	74,54	5,80
30	93,68	5,01	94,66	1,29	89,02	2,05	78,77	4,25
40	99,82	5,76	96,27	2,15	94,60	2,63	80,84	2,62

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCXLVII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,19443	-1,21045	-1,18151	-1,20668	-1,21135
Error estándar de a	0,03032	0,02821	0,02358	0,01420	0,04498
Pendiente (b)	1,19791	1,04035	1,05497	1,01754	0,93814
Error estándar de b	0,03586	0,03079	0,02574	0,01551	0,03768
Número de puntos	9	10	10	10	9
Coef. Correlación (r)	0,99688	0,99651	0,99763	0,99907	0,99440
Coef. Determinación (r²)	0,99377	0,99304	0,99526	0,99815	0,98883
t₅₀ (min)	7,315	10,245	9,312	10,702	13,230
t₇₀ (min)	11,598	17,418	15,717	18,412	23,832
t₈₀ (min)	14,778	23,023	20,694	24,490	32,474
T_d o t_{63,2} (min)	9,933	14,572	13,181	15,342	19,554
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED₃₀ (%)	70,230	58,004	60,866	56,309	50,328
TMD₃₀ (min)	8,931	12,599	11,740	13,107	14,902

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCXLVIII -

IV.6.2.1.4) HUMEDAD RELATIVA 84%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	7,58	0,43	6,78	0,55	6,18	0,58	5,20	0,11
2	12,57	0,32	12,33	0,81	11,30	1,25	9,73	0,48
3	17,44	0,27	16,72	1,42	15,68	1,75	14,27	0,75
4	21,89	0,97	21,39	1,76	20,35	2,61	18,48	1,07
6	30,15	1,08	30,30	2,97	28,13	3,17	26,18	2,09
9	41,51	0,32	41,93	3,15	38,82	3,64	35,61	3,46
12	51,82	0,82	51,19	3,84	48,69	4,91	44,19	3,62
15	61,09	2,93	59,90	2,97	57,28	4,66	50,88	4,25
20	71,85	2,39	73,08	1,85	68,31	4,97	58,84	3,98
25	81,97	3,20	83,13	4,48	76,53	4,25	64,40	4,21
30	90,69	3,92	90,56	4,19	82,96	5,42	65,87	3,31
40	95,60	3,13	94,90	2,73	90,45	4,31	67,01	3,14

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCXLIX -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

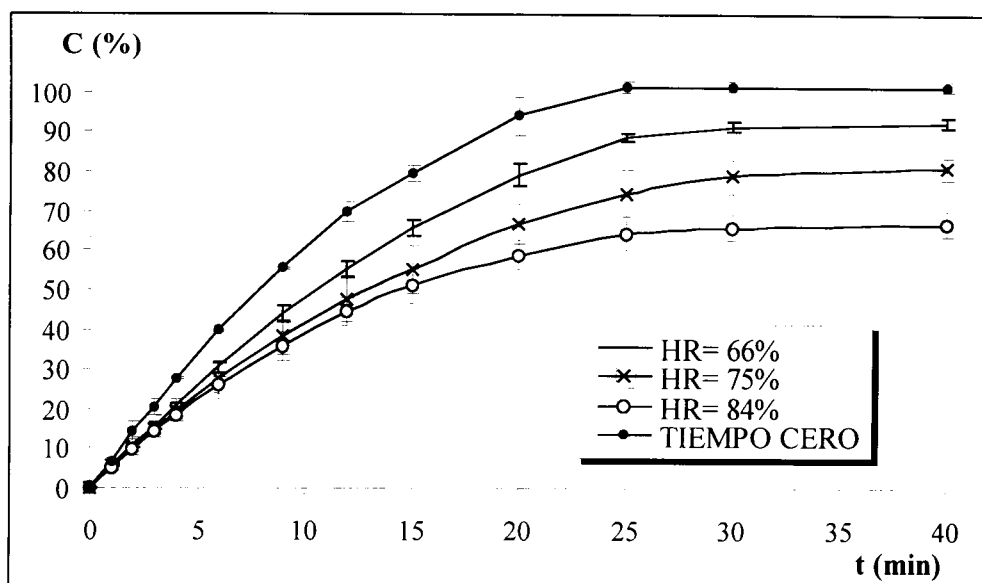
Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,19443	4,62890	-1,20641	4,62076	-0,80017
Error estándar de a	0,03032	0,02104	0,02630	0,00761	0,11377
Pendiente (b)	1,19791	-0,06639	1,01953	-0,05883	0,55483
Error estándar de b	0,03586	0,00169	0,02682	0,00041	0,08424
Número de puntos	9	10	11	12	6
Coef. Correlación (r)	0,99688	0,99740	0,99690	0,99975	0,95685
Coef. Determinación (r ²)	0,99377	0,99481	0,99381	0,99950	0,91557
t ₅₀ (min)	7,315	10,799	10,646	12,047	14,298
t ₇₀ (min)	11,598	18,494	18,297	20,730	38,679
t ₈₀ (min)	14,778	24,601	24,323	27,621	65,264
T _d o t _{63,2} (min)	9,933	----	15,251	----	27,681
Modelo cinético	Weibull	Orden 1	Weibull	Orden 1	Weibull
ED ₃₀ (%)	70,230	55,533	55,668	51,909	44,870
TMD ₃₀ (min)	8,931	13,340	13,299	14,427	16,539

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCL -

IV.6.2.1.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

En el siguiente gráfico se muestra la isoniazida eficaz liberada al medio de disolución al final del ensayo en función de la humedad relativa:



- Fig. 181 -

A la vista de los resultados expuestos anteriormente, se observa un importante proceso de formación de lactosil hidrazonas en la formulación objeto de estudio. Como consecuencia de dicho fenómeno de interacción, la cantidad de isoniazida eficaz se reduce hasta un 35% en la humedad relativa más drástica a la que se expone la formulación.

IV.6.2.2. FÓRMULA C-1B

IV.6.2.2.1) ISONIAZIDA EFECTIVA

El porcentaje de isoniazida libre, esto es, no ligada a lactosa y por lo tanto capaz de ejercer su actividad terapéutica, con respecto a la cantidad inicialmente dosificada, es la siguiente:

t (días)	66% HR	75% HR	84% HR
0	105,57 (1,97)	105,57 (1,97)	105,57 (1,97)
33	102,06 (1,36)	103,46 (3,47)	101,31 (1,34)
61	98,33 (3,88)	93,45 (1,01)	89,06 (1,32)
117	97,79 (1,08)	91,68 (2,32)	87,01 (2,44)
258	86,18 (1,50)	77,37 (3,35)	50,33 (2,35)

Entre paréntesis se recoge la desviación estándar

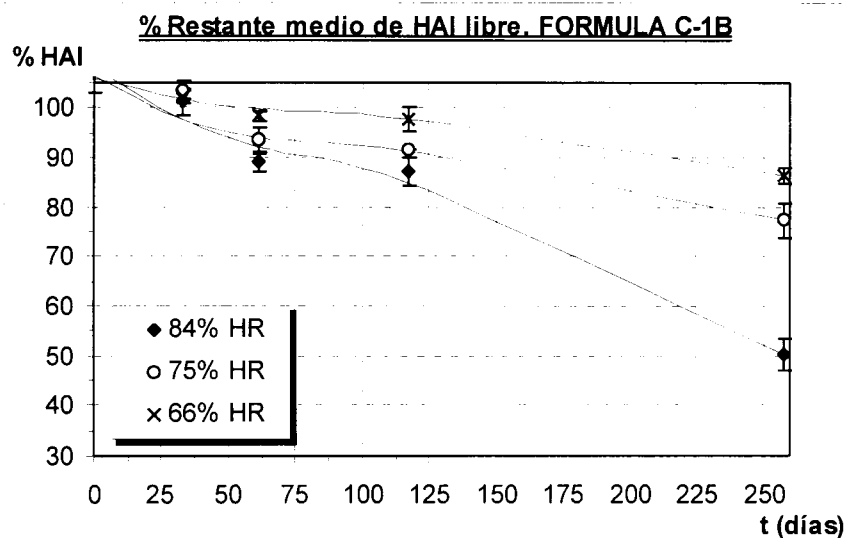
- Tabla CCLI -

Los resultados obtenidos para cada humedad relativa se ajustaron a un polinomio de grado tres mediante el paquete de programas para el ajuste de curvas y análisis estadístico SIMFIT 5.0.

$y = p(1) + p(2)x + p(3)x^2 + p(4)x^3$				
HR (%)	p (1)	p (2)	p (3)	p (4)
66	105,7	-0,1461	9,976E-04	-2,808E-06
75	106,1	-0,3206	2,339E-03	-5,918E-06
84	107,7	-0,3602	2,092E-03	-6,032E-06

- Tabla CCLII -

En el siguiente gráfico se representan los resultados obtenidos y su desviación estándar unidos entre sí por la curva extrapolada mediante ajuste polinómico.



- Fig. 182 -

IV.6.2.2.2) HUMEDAD RELATIVA 66%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	4,92	0,58	3,22	0,46	3,27	0,32	3,41	0,43
1	11,49	0,87	12,66	0,83	7,65	0,62	7,64	1,76
1,5	18,39	0,66	17,16	1,45	11,38	0,41	11,53	2,00
2	25,99	2,17	21,96	1,81	15,30	0,12	15,33	2,50
2,5	30,67	1,02	31,12	3,05	18,81	0,17	19,61	3,44
3	38,42	1,52	43,07	3,24	23,40	0,35	23,17	4,87
4	48,64	5,10	52,58	3,94	30,39	0,93	28,88	5,76
5	56,65	3,74	62,19	3,35	36,80	1,39	35,59	6,73
7	71,48	3,39	75,07	1,91	50,40	2,51	46,95	7,27
10	84,96	1,33	84,72	3,80	65,06	4,55	60,51	9,01
20	96,15	0,37	93,03	4,31	95,40	3,30	84,55	1,62
30	98,84	1,47	97,35	2,62	97,49	1,43	88,29	0,93

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCLIII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,47860	-0,91114	4,69087	-1,13018	4,63192
Error estándar de a	0,04301	0,00810	0,02593	0,01593	0,00524
Pendiente (b)	1,65905	1,20513	-0,20230	1,17204	-0,09476
Error estándar de b	0,05695	0,01441	0,00562	0,02081	0,00056
Número de puntos	7	10	10	12	7
Coef. Correlación (r)	0,99707	0,99943	0,99693	0,99843	0,99991
Coef. Determinación (r^2)	0,99414	0,99886	0,99386	0,99686	0,99982
t_{50} (min)	1,558	4,207	3,850	6,737	7,597
t_{70} (min)	2,173	6,652	6,375	10,791	12,987
t_{80} (min)	2,589	8,463	8,379	13,824	17,266
T_d o $t_{63,2}$ (min)	1,943	5,702	----	9,211	----
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Orden 1	Weibull	Orden 1
ED ₃₀ (%)	96,959	79,826	79,222	70,721	64,202
TMD ₃₀ (min)	0,912	6,052	6,234	8,784	10,739

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCLIV -

IV.6.2.2.3) HUMEDAD RELATIVA 75%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	3,46	0,98	3,74	1,33	3,65	0,53	2,59	0,17
1	7,83	1,47	7,90	1,52	7,94	1,10	6,12	0,26
1,5	12,43	2,70	11,55	2,36	11,52	2,02	8,58	0,84
2	16,01	2,81	15,37	2,32	15,01	2,03	12,01	1,39
2,5	19,74	3,33	18,61	2,83	17,99	2,33	14,06	1,51
3	23,17	4,17	22,60	2,87	21,68	2,79	16,50	1,62
4	30,93	4,68	29,96	3,39	27,39	2,64	22,26	2,06
5	37,90	6,86	36,89	4,10	33,47	4,08	27,78	3,79
7	52,11	9,24	50,17	4,74	43,57	5,57	36,55	2,58
10	69,24	10,35	66,39	5,20	57,34	5,94	49,55	2,62
20	92,87	6,71	93,15	2,53	86,09	5,19	74,54	6,02
30	98,07	3,96	95,84	2,82	88,51	4,09	77,57	3,61

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCLV -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,47860	-1,10646	-1,15019	-1,10920	4,63065
Error estándar de a	0,04301	0,00865	0,01451	0,00909	0,00718
Pendiente (b)	1,65905	1,15634	1,19124	1,04987	-0,06983
Error estándar de b	0,05695	0,01130	0,01994	0,01367	0,00066
Número de puntos	7	12	9	11	5
Coef. Correlación (r)	0,99707	0,99952	0,99902	0,99924	0,99987
Coef. Determinación (r ²)	0,99414	0,99905	0,99804	0,99848	0,99973
t ₅₀ (min)	1,558	6,595	6,791	8,033	10,291
t ₇₀ (min)	2,173	10,631	10,795	13,592	17,607
t ₈₀ (min)	2,589	13,665	13,773	17,921	23,413
T _d o t _{63,2} (min)	1,943	9,055	9,237	11,390	----
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Orden 1
ED ₃₀ (%)	96,959	71,143	69,947	63,568	54,825
TMD ₃₀ (min)	0,912	8,657	9,016	10,930	13,552

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCLVI -

IV.6.2.2.4) HUMEDAD RELATIVA 84%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	3,94	1,22	3,55	1,24	3,19	0,52	2,29	0,38
1	8,38	2,06	8,01	1,56	8,45	0,76	7,40	2,57
1,5	12,49	2,49	12,22	1,75	11,78	1,02	12,44	5,45
2	17,36	2,80	16,00	1,19	16,10	1,16	18,03	9,69
2,5	20,99	3,10	19,02	1,81	19,15	1,08	21,77	11,96
3	25,10	2,54	23,01	1,59	22,57	1,26	25,51	13,33
4	30,69	3,53	29,61	2,08	28,45	2,43	31,74	14,78
5	38,31	3,17	35,68	3,01	35,06	2,62	35,23	15,31
7	50,77	3,67	47,85	2,98	45,73	3,97	41,07	12,65
10	65,53	3,58	64,58	2,20	60,00	5,40	45,75	8,46
20	97,24	5,01	88,16	1,52	82,44	3,63	51,92	3,23
30	101,86	3,16	88,42	1,45	86,03	1,50	53,46	1,26

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCLVII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

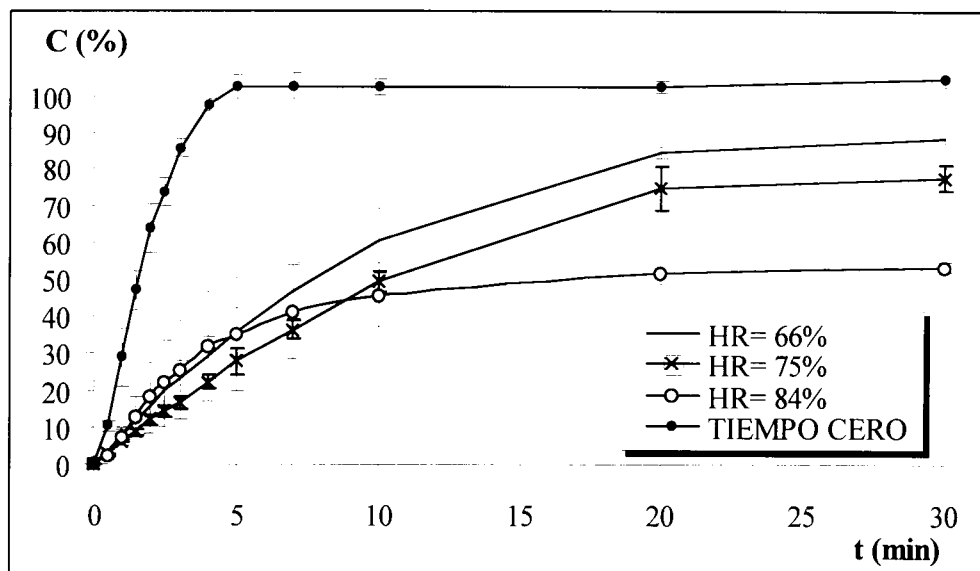
Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,47860	-1,08384	-1,09834	-1,08082	-0,64035
Error estándar de a	0,04301	0,02559	0,01215	0,01152	0,04220
Pendiente (b)	1,65905	1,16178	1,09185	1,02401	0,40380
Error estándar de b	0,05695	0,03852	0,01670	0,01414	0,04573
Número de puntos	7	11	9	7	5
Coef. Correlación (r)	0,99707	0,99509	0,99918	0,99952	0,98130
Coef. Determinación (r²)	0,99414	0,99020	0,99836	0,99905	0,96295
t₅₀ (min)	1,558	6,250	7,247	7,944	15,545
t₇₀ (min)	2,173	10,053	12,017	13,621	61,014
t₈₀ (min)	2,589	12,906	15,676	18,085	125,199
T_d o t_{63,2} (min)	1,943	8,569	10,138	11,363	38,529
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED₃₀ (%)	96,959	72,440	66,427	62,873	44,042
TMD₃₀ (min)	0,912	8,268	10,072	11,138	16,787

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCLVIII -

IV.6.2.2.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

En el siguiente gráfico se muestra la isoniazida eficaz liberada al medio de disolución al final del ensayo en función de la humedad relativa:



- Fig. 183 -

A pesar de la gran variabilidad en el tramo inicial de los perfiles obtenidos, se observa que al final del ensayo, en la condición más drástica evaluada, los comprimidos son capaces de liberar tan solo la mitad de la isoniazida dosificada inicialmente. Esta reducción es del orden de un 25% a una humedad relativa del 75% y de un 15% en condiciones de humedad relativa del 66%.

IV.6.2.3. FÓRMULA H-1A

IV.6.2.3.1) ISONIAZIDA EFECTIVA

El porcentaje de isoniazida libre, esto es, no ligada a lactosa y por lo tanto capaz de ejercer su actividad terapéutica, con respecto a la cantidad inicialmente dosificada, es la siguiente:

t (días)	66% HR	75% HR	84% HR
0	102,91 (1,50)	102,91 (1,50)	102,91 (1,50)
33	102,88 (2,02)	103,77 (5,56)	104,93 (4,89)
61	101,50 (1,63)	102,50 (1,64)	99,83 (1,08)
117	101,01 (1,08)	101,36 (0,91)	98,32 (1,97)
258	94,32 (1,50)	85,01 (4,70)	80,46 (1,16)

Entre paréntesis se recoge la desviación estándar

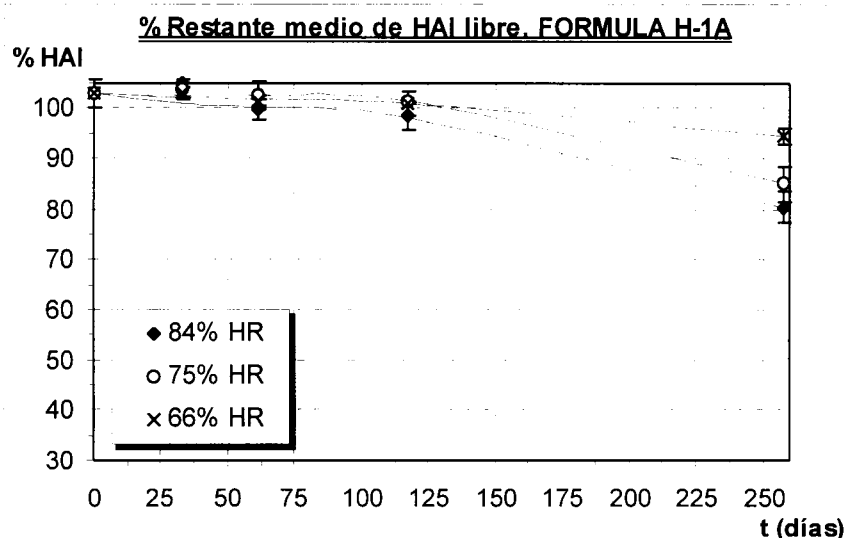
- Tabla CCLIX -

Los resultados obtenidos para cada humedad relativa se ajustaron a un polinomio de grado tres mediante el paquete de programas para el ajuste de curvas y análisis estadístico SIMFIT 5.0.

$y = p(1) + p(2) x + p(3) x^2 + p(4) x^3$				
HR (%)	p (1)	p (2)	p (3)	p (4)
66	103,0	-0,0257	1,562E-04	-7,245E-07
75	103,0	-6,679E-03	9,549E-05	-1,313E-06
84	103,0	-0,0751	5,677E-04	-2,385E-06

- Tabla CCLX -

En el siguiente gráfico se representan los resultados obtenidos y su desviación estándar unidos entre sí por la curva extrapolada mediante ajuste polinómico.



- Fig. 184 -

IV.6.2.3.2) HUMEDAD RELATIVA 66%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	6,69	0,87	6,52	1,18	6,95	0,53	6,72	0,16
2	14,09	0,62	13,21	1,72	14,81	1,59	13,73	0,72
3	20,15	0,79	20,01	2,38	22,01	2,20	19,95	0,06
4	26,36	1,06	25,39	1,19	28,78	1,89	26,12	1,08
6	38,10	2,86	37,55	1,82	42,11	1,91	37,73	2,62
9	55,57	3,08	51,74	1,18	57,13	2,11	53,20	4,21
12	68,00	2,79	65,79	2,95	70,72	2,54	66,50	5,50
15	79,67	2,93	76,16	4,27	81,02	3,46	75,33	6,73
20	91,50	2,56	90,02	4,04	93,10	0,86	86,65	6,36
25	99,44	1,50	96,72	4,65	101,91	0,58	96,22	3,96
30	100,82	2,12	100,42	3,68	106,54	0,98	97,59	3,20
40	101,25	2,52	104,21	2,43	103,85	2,59	99,75	4,84

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCLXI -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,20590	-1,19254	-1,20214	-1,14849	-1,19455
Error estándar de a	0,02243	0,02378	0,02296	0,00932	0,01376
Pendiente (b)	1,19647	1,17468	1,15461	1,14601	1,13944
Error estándar de b	0,02394	0,02811	0,02714	0,01210	0,01534
Número de puntos	8	9	9	8	8
Coef. Correlación (r)	0,99880	0,99800	0,99807	0,99967	0,99946
Coef. Determinación (r ²)	0,99760	0,99601	0,99615	0,99933	0,99891
t ₅₀ (min)	7,496	7,581	8,004	7,299	8,104
t ₇₀ (min)	11,892	12,129	12,912	11,817	13,156
t ₈₀ (min)	15,157	15,529	16,602	15,224	16,973
T _d o t _{63,2} (min)	10,183	10,356	10,994	10,050	11,178
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	69,852	69,063	67,122	71,373	66,422
TMD ₃₀ (min)	9,044	9,281	9,863	8,588	10,073

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCLXII -

IV.6.2.3.3) HUMEDAD RELATIVA 75%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	6,80	0,67	7,21	1,12	6,26	0,73	6,39	0,15
2	14,36	1,26	13,52	0,98	12,53	1,04	12,44	0,18
3	22,31	2,33	19,77	0,77	18,49	2,27	18,00	0,40
4	28,40	2,68	25,41	1,95	24,02	2,73	23,47	0,26
6	39,94	2,06	36,21	1,47	33,96	4,78	33,52	0,11
9	55,10	2,21	50,11	1,40	46,97	5,87	44,89	0,18
12	67,24	2,12	62,65	1,53	59,71	6,85	54,63	0,31
15	76,98	1,26	74,04	0,92	69,83	6,91	63,79	0,56
20	88,10	0,68	88,30	0,85	82,62	8,77	74,60	0,46
25	97,09	1,44	98,13	1,94	93,23	6,94	81,31	0,64
30	100,77	1,05	100,10	1,60	99,42	6,22	86,18	1,71
40	102,89	2,77	101,97	3,02	105,40	1,68	89,18	0,17

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCLXIII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,20590	-1,15012	-1,17049	-1,24186	-1,18008
Error estándar de a	0,02243	0,00949	0,02710	0,02513	0,00363
Pendiente (b)	1,19647	1,11989	1,09914	1,12172	1,00676
Error estándar de b	0,02394	0,01122	0,03205	0,02639	0,00396
Número de puntos	8	9	9	7	10
Coef. Correlación (r)	0,99880	0,99965	0,99704	0,99862	0,99994
Coef. Determinación (r²)	0,99760	0,99930	0,99408	0,99724	0,99988
t₅₀ (min)	7,496	7,671	8,319	9,230	10,329
t₇₀ (min)	11,892	12,560	13,749	15,100	17,874
t₈₀ (min)	15,157	16,276	17,904	19,559	23,847
T_d o t_{63,2} (min)	10,183	10,641	11,612	12,797	14,865
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED₃₀ (%)	69,852	67,956	66,201	62,846	56,820
TMD₃₀ (min)	9,044	9,613	10,140	11,146	12,954

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCLXIV -

IV.6.2.3.4) HUMEDAD RELATIVA 84%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	7,20	0,93	6,40	0,59	6,51	0,94	5,46	0,89
2	14,64	2,06	12,89	1,30	12,77	0,69	11,77	2,43
3	20,80	2,11	19,21	2,48	18,76	0,95	16,70	2,23
4	26,70	2,41	24,70	2,61	24,23	1,21	21,20	3,23
6	36,87	2,99	35,52	3,61	34,44	0,77	30,00	4,65
9	50,86	4,89	49,30	5,15	47,13	1,08	41,74	5,94
12	63,91	4,54	62,37	6,73	59,08	0,48	51,89	6,85
15	74,09	4,32	72,77	6,77	69,57	0,83	60,25	6,97
20	89,06	4,46	85,66	5,94	80,70	0,49	70,84	5,64
25	99,24	4,26	95,51	3,52	90,79	1,78	78,81	5,40
30	103,61	1,39	99,69	3,14	99,33	1,46	82,49	2,35
40	106,97	0,25	101,58	2,06	104,31	1,95	84,68	0,87

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCLXV-

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

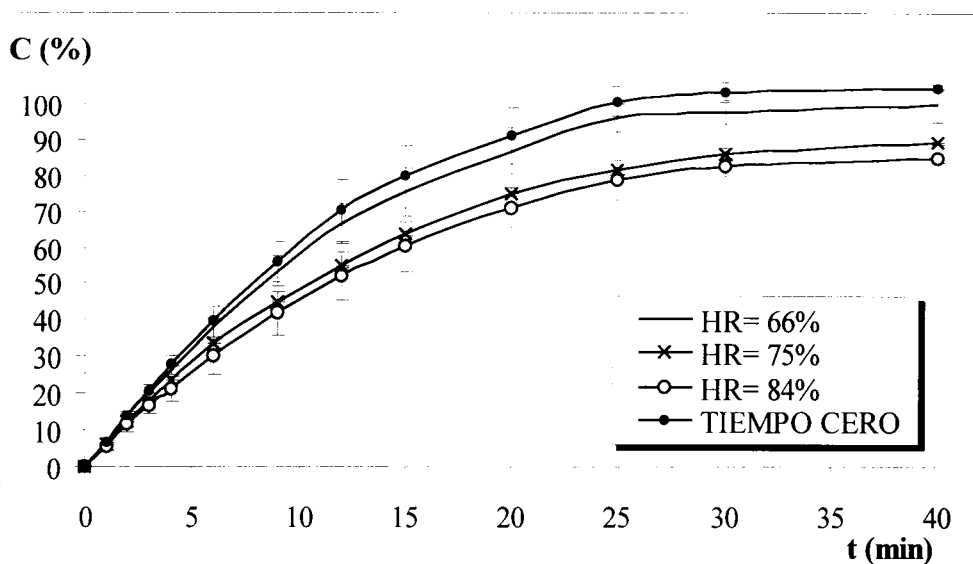
Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,20590	-1,14999	-1,22234	-1,20068	-1,22862
Error estándar de a	0,02243	0,02633	0,03123	0,01398	0,00893
Pendiente (b)	1,19647	1,09174	1,15588	1,07583	1,00977
Error estándar de b	0,02394	0,03114	0,03409	0,01558	0,00911
Número de puntos	8	9	10	8	11
Coef. Correlación (r)	0,99880	0,99717	0,99654	0,99937	0,99963
Coef. Determinación (r^2)	0,99760	0,99434	0,99309	0,99874	0,99927
t_{50} (min)	7,496	8,083	8,314	9,292	11,458
t_{70} (min)	11,892	13,403	13,404	15,523	19,795
t_{80} (min)	15,157	17,485	17,230	20,331	26,388
T_d o $t_{63,2}$ (min)	10,183	11,307	11,416	13,063	16,471
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	69,852	67,203	64,851	62,107	53,903
TMD ₃₀ (min)	9,044	9,839	10,545	11,368	13,829

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCXLVI -

IV.6.2.3.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

En el siguiente gráfico se muestra la isoniazida eficaz liberada al medio de disolución al final del ensayo en función de la humedad relativa:



- Fig. 185 -

La formulación objeto de estudio se muestra estable a lo largo del ensayo frente a una humedad relativa del 66%. En las otras condiciones de humedad ensayadas, se observa un descenso significativo en la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida, debido a un proceso de formación de hidrazonas que oscila entre un 15% a un 20% de la capacidad inicial.

IV.6.2.4. FÓRMULA H-1B

IV.6.2.4.1) ISONIAZIDA EFECTIVA

El porcentaje de isoniazida libre, esto es, no ligada a lactosa y por lo tanto capaz de ejercer su actividad terapéutica, con respecto a la cantidad inicialmente dosificada, es la siguiente:

t (días)	66% HR	75% HR	84% HR
0	104,09 (1,50)	104,09 (1,50)	104,09 (1,50)
33	101,28 (2,39)	100,57 (2,49)	102,02 (2,65)
61	98,73(4,98)	95,20 (2,46)	93,40 (2,52)
117	97,59 (3,07)	95,20 (1,25)	87,30 (1,71)
258	88,67 (2,32)	81,48 (7,00)	50,28 (1,29)

Entre paréntesis se recoge la desviación estándar

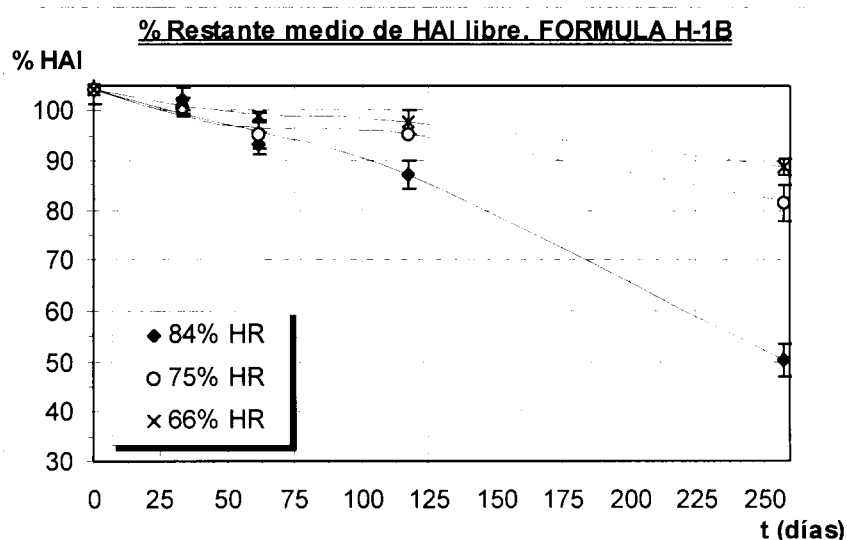
- Tabla CCLXVII -

Los resultados obtenidos para cada humedad relativa se ajustaron a un polinomio de grado tres mediante el paquete de programas para el ajuste de curvas y análisis estadístico SIMFIT 5.0.

	$y = p(1) + p(2) x + p(3) x^2 + p(4) x^3$			
HR (%)	p (1)	p (2)	p (3)	p (4)
66	104,1	-0,1124	7,084E-04	-1,956E-06
75	104,3	-0,2090	1,657E-03	-4,599E-06
84	104,3	-0,1541	2,805E-04	-1,919E-06

- Tabla CCLXVIII -

En el siguiente gráfico se representan los resultados obtenidos y su desviación estándar unidos entre sí por la curva extrapolada mediante ajuste polinómico.



- Fig. 186 -

IV.6.2.4.2) HUMEDAD RELATIVA 66%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	5,03	0,86	6,40	2,25	4,62	0,41	5,90	0,33
2	12,14	2,07	15,70	4,32	11,50	1,48	14,06	0,10
3	19,47	3,49	24,21	4,54	17,86	2,04	22,10	1,00
5	34,20	4,76	42,63	6,27	30,47	3,49	35,99	1,91
7	48,43	9,64	59,18	6,68	42,50	4,97	48,54	1,37
9	60,18	9,92	72,62	6,85	54,31	6,57	59,63	4,48
11	72,05	7,88	82,56	5,88	64,19	8,20	68,07	4,62
14	83,63	7,04	91,45	5,66	75,77	9,42	79,18	4,45
17	93,11	3,83	96,85	3,95	85,38	7,83	87,17	1,41
20	97,78	1,40	97,91	3,42	92,49	8,15	90,82	2,23
25	97,98	0,55	98,34	3,33	94,95	7,14	92,36	0,80
30	98,81	0,62	98,68	3,73	97,12	6,40	94,15	0,37

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCLXIX -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	4,70150	-1,30877	-1,19834	-1,32203	-1,20007
Error estándar de a	0,03657	0,02082	0,01525	0,01194	0,00830
Pendiente (b)	-0,22377	1,36479	1,38356	1,28442	1,21770
Error estándar de b	0,00498	0,02480	0,01816	0,01422	0,00926
Número de puntos	9	9	9	9	10
Coef. Correlación (r)	0,99827	0,99885	0,99940	0,99957	0,99977
Coef. Determinación (r ²)	0,99655	0,99769	0,99880	0,99914	0,99954
t ₅₀ (min)	3,528	6,955	5,637	8,042	7,158
t ₇₀ (min)	5,811	10,424	8,402	12,361	11,265
t ₈₀ (min)	7,623	12,894	10,364	15,495	14,297
T _d o t _{63,2} (min)	----	9,098	7,347	10,697	9,672
Modelo cinético	Orden 1	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	84,120	72,345	76,954	67,630	69,036
TMD ₃₀ (min)	4,764	8,297	6,914	9,711	9,289

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCLXX -

IV.6.2.4.3) HUMEDAD RELATIVA 75%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	5,59	1,21	5,41	0,65	5,30	0,29	4,24	0,76
2	14,00	0,72	14,27	2,09	13,23	1,35	10,30	0,97
3	20,38	1,92	22,64	2,25	20,15	2,19	16,17	1,53
5	35,46	2,84	37,40	4,19	33,62	2,72	27,50	2,96
7	48,50	4,75	50,66	4,68	45,34	4,31	37,41	4,80
9	61,99	4,68	63,36	5,65	56,63	5,49	45,60	5,41
11	71,73	5,95	73,37	6,48	66,72	4,71	53,06	5,15
14	83,91	5,11	87,75	7,76	78,66	6,08	64,30	6,38
17	92,79	4,41	93,51	4,91	88,12	4,85	72,71	3,78
20	97,42	4,55	94,84	4,46	94,39	1,54	79,53	5,03
25	100,36	5,93	95,42	4,13	98,47	1,39	82,16	1,54
30	100,46	5,80	95,87	3,56	98,98	1,39	82,49	1,42

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCLXXI -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	4,70150	-1,25182	-1,24787	-1,24732	-1,32309
Error estándar de a	0,03657	0,02308	0,02270	0,02549	0,01852
PendienVte (b)	-0,22377	1,31375	1,34064	1,24835	1,15806
Error estándar de b	0,00498	0,02749	0,02703	0,02862	0,01943
Número de puntos	9	9	9	8	11
Coef. Correlación (r)	0,99827	0,99847	0,99858	0,99843	0,99874
Coef. Determinación (r^2)	0,99655	0,99694	0,99716	0,99686	0,99747
t_{50} (min)	3,528	6,787	6,487	7,442	10,117
t_{70} (min)	5,811	10,333	9,793	11,581	16,297
t_{80} (min)	7,623	12,888	12,161	14,613	20,940
T_d o $t_{63,2}$ (min)	----	8,971	8,527	9,981	13,884
Modelo cinético	Orden 1	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	84,120	73,139	72,660	70,147	57,955
TMD ₃₀ (min)	4,764	8,058	8,202	8,956	12,613

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCLXXII -

IV.6.2.4.4) HUMEDAD RELATIVA 84%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	6,79	1,77	5,18	2,43	5,90	0,56	8,20	0,24
2	15,47	3,17	14,52	2,77	12,70	1,33	19,32	1,86
3	24,51	4,37	23,52	4,65	19,16	2,69	27,48	1,84
5	40,14	6,74	39,17	5,20	31,48	4,24	40,56	4,31
7	53,57	4,62	52,42	6,70	42,89	5,15	48,13	0,70
9	66,03	5,81	63,21	6,96	51,77	5,86	50,03	0,71
11	75,74	6,31	71,06	6,68	61,75	8,03	50,97	0,33
14	86,40	5,62	80,83	5,50	72,38	9,18	51,37	0,47
17	91,43	6,99	89,26	4,90	78,47	9,18	51,62	0,54
20	94,60	2,36	92,72	3,80	83,39	8,23	51,72	0,61
25	94,89	0,77	92,48	4,15	85,52	7,34	51,90	0,51
30	96,28	0,68	92,18	3,99	85,60	7,22	52,07	0,41

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCLXXIII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

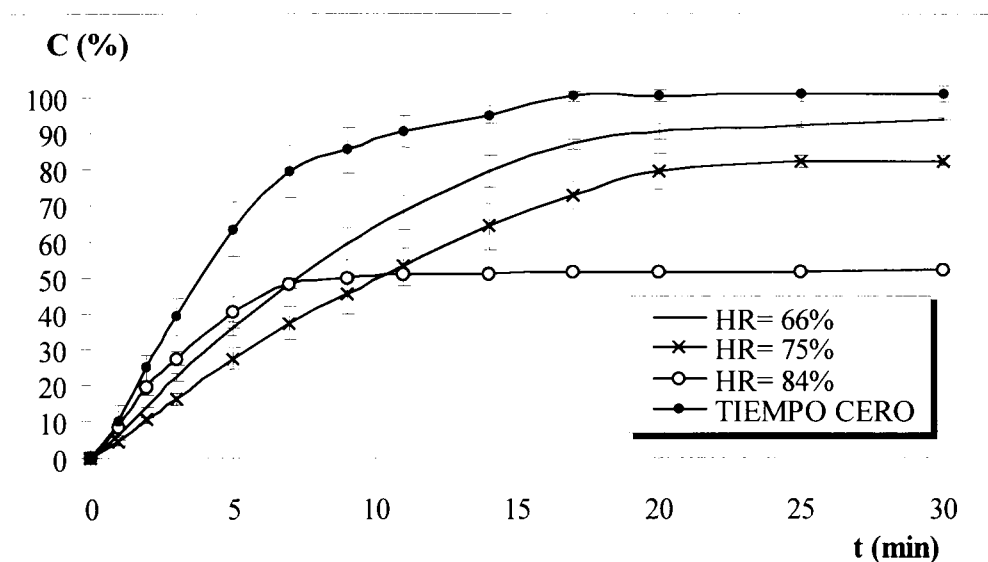
Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	4,70150	-1,15628	-1,21885	-1,21433	-0,75443
Error estándar de a	0,03657	0,00835	0,02277	0,00688	0,08491
Pendiente (b)	-0,22377	1,25449	1,27671	1,13930	0,62401
Error estándar de b	0,00498	0,00994	0,02712	0,00767	0,10258
Número de puntos	9	9	9	10	5
Coef. Correlación (r)	0,99827	0,99978	0,99842	0,99982	0,96177
Coef. Determinación (r²)	0,99655	0,99956	0,99685	0,99964	0,92501
t₅₀ (min)	3,528	6,235	6,761	8,436	8,993
t₇₀ (min)	5,811	9,682	10,419	13,697	21,787
t₈₀ (min)	7,623	12,203	13,079	17,671	34,690
T_d o t_{63,2} (min)	----	8,351	9,009	11,637	16,181
Modelo cinético	Orden 1	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED₃₀ (%)	84,120	73,163	70,539	62,723	45,791
TMD₃₀ (min)	4,764	8,051	8,838	11,183	16,209

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCLXXIV -

IV.6.2.4.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

En el siguiente gráfico se muestra la isoniazida eficaz liberada al medio de disolución al final del ensayo en función de la humedad relativa:



- Fig. 187 -

En la formulación objeto de estudio se observa una disminución en la cantidad de isoniazida eficaz liberada al medio, conforme se incrementa la humedad relativa a la que se exponen los comprimidos. De esta manera, en la condición menos drástica de las ensayadas, la cantidad de principio activo eficaz es de un 88%, en la condición intermedia un 81% y en la humedad relativa más elevada de un 50%, es decir, tan solo se estaría administrando la mitad de la dosificación como consecuencia de la formación de lactosil hidrazonas.

IV.6.2.5. FÓRMULA C-2A

IV.6.2.5.1) ISONIAZIDA EFECTIVA

El porcentaje de isoniazida libre, esto es, no ligada a lactosa y por lo tanto capaz de ejercer su actividad terapéutica, con respecto a la cantidad inicialmente dosificada, es la siguiente:

t (días)	66% HR	75% HR	84% HR
0	100,00 (1,00)	100,00 (1,00)	100,00 (1,00)
30	99,33 (2,10)	94,91 (1,96)	90,24 (1,86)
51	98,86 (1,70)	91,71 (1,70)	85,87(2,32)
120	95,85 (2,18)	87,29 (2,06)	83,53 (1,05)
182	93,62 (0,53)	79,42 (1,42)	73,46 (0,72)

Entre paréntesis se recoge la desviación estándar

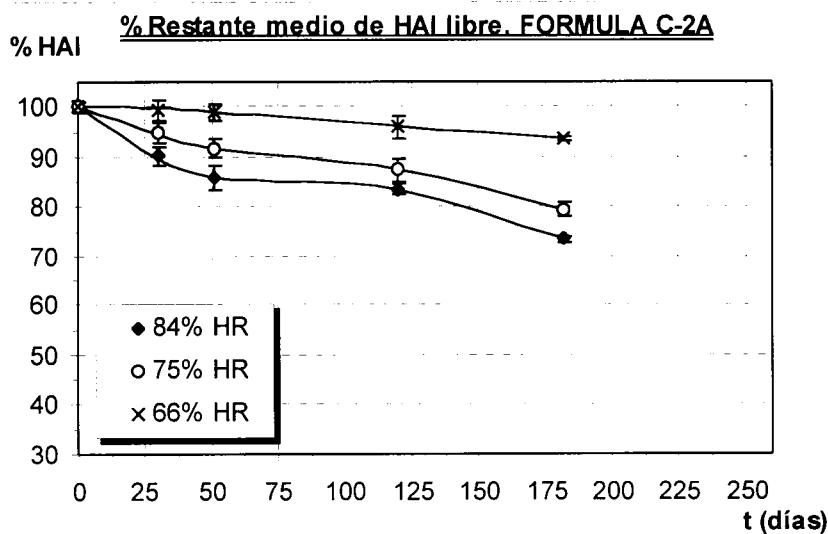
- Tabla CCLXXV -

Los resultados obtenidos para cada humedad relativa se ajustaron a un polinomio de grado tres mediante el paquete de programas para el ajuste de curvas y análisis estadístico SIMFIT 5.0.

$y = p(1) + p(2) x + p(3) x^2 + p(4) x^3$				
HR (%)	p (1)	p (2)	p (3)	p (4)
66	100,0	-0,00539	-3,99E-04	1,30E-06
75	100,0	-0,24810	2,04E-03	-7,15E-06
84	100,0	-0,48150	4,85E-03	-1,65E-05

- Tabla CCLXXVI -

En el siguiente gráfico se representan los resultados obtenidos y su desviación estándar unidos entre sí por la curva extrapolada mediante ajuste polinómico.



- Fig. 188 -

IV.6.2.5.2) HUMEDAD RELATIVA 66%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	---	---	7,35	4,61	5,09	1,20	2,49	0,60
1	---	---	40,94	3,84	24,08	3,83	9,00	3,27
1,5	---	---	69,81	5,09	48,43	4,80	30,67	5,18
2	---	---	82,24	1,41	67,19	3,46	48,87	7,15
2,5	---	---	87,99	0,59	85,04	3,70	62,05	5,43
3	---	---	92,43	1,41	91,17	5,84	78,69	4,56
4	---	---	95,89	1,00	93,32	5,85	87,38	5,16
5	---	---	97,12	1,07	94,03	5,07	90,63	0,83
7	---	---	97,05	0,11	94,77	5,81	90,95	1,42
10	---	---	96,83	0,93	95,11	5,89	91,09	0,84
20	---	---	96,86	0,73	95,39	6,04	90,81	1,36
30	---	---	97,08	0,39	95,24	5,94	90,81	1,23

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCLXXVII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,14920	---	5,01703	-0,59617	-0,91963
Error estándar de a	0,02020	---	0,07821	0,02006	0,04327
Pendiente (b)	1,49311	---	-1,01912	2,15625	2,23532
Error estándar de b	0,06339	---	0,04016	0,06352	0,11681
Número de puntos	5	---	6	6	7
Coef. Correlación (r)	0,99731	---	0,99691	0,99827	0,99324
Coef. Determinación (r²)	0,99462	---	0,99383	0,99654	0,98653
t₅₀ (min)	0,985	---	1,084	1,595	2,189
t₇₀ (min)	1,425	---	1,586	2,060	2,802
t₈₀ (min)	1,731	---	1,983	2,357	3,191
T_d o t_{63,2} (min)	1,259	---	----	1,890	2,579
Modelo cinético	Weibull	---	Orden 1	Weibull	Weibull
ED₃₀ (%)	93,989	---	92,703	90,096	84,684
TMD₃₀ (min)	1,803	---	2,189	2,971	4,595

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCLXXVIII-

IV.6.2.5.3) HUMEDAD RELATIVA 75%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	---	---	0,76	0,33	1,35	0,26	2,25	1,19
1	---	---	3,89	0,72	7,00	1,47	4,21	1,01
1,5	---	---	8,93	1,77	13,00	0,90	7,00	1,42
2	---	---	18,55	1,32	22,00	3,57	13,20	1,60
2,5	---	---	32,54	5,99	28,82	4,33	29,40	1,19
3	---	---	52,92	7,30	39,95	7,86	37,45	1,48
4	---	---	75,11	2,78	58,95	7,88	58,13	2,95
5	---	---	87,76	0,84	70,16	6,98	67,78	2,31
7	---	---	92,80	1,29	84,43	2,81	79,12	3,19
10	---	---	93,53	1,49	85,40	2,06	82,76	2,67
20	---	---	93,47	2,13	85,40	1,69	84,59	0,03
30	---	---	93,11	2,57	85,84	1,19	84,71	0,32

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCLXXIX -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,14920	---	-1,39866	-1,20752	-1,24059
Error estándar de a	0,02020	---	0,02586	0,03084	0,07193
Pendiente (b)	1,49311	---	2,50509	1,85784	1,68095
Error estándar de b	0,06339	---	0,06075	0,06291	0,12788
Número de puntos	5	---	8	9	10
Coef. Correlación (r)	0,99731	---	0,99824	0,99601	0,97762
Coef. Determinación (r ²)	0,99462	---	0,99648	0,99204	0,95575
t ₅₀ (min)	0,985	---	3,125	3,667	4,399
t ₇₀ (min)	1,425	---	3,895	4,936	6,109
t ₈₀ (min)	1,731	---	4,373	5,770	7,261
T _d o t _{63,2} (min)	1,259	---	3,617	4,466	5,471
Modelo cinético	Weibull	---	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	93,989	---	83,965	75,990	74,037
TMD ₃₀ (min)	1,803	---	4,811	7,203	7,789

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCLXXX -

IV.6.2.5.4) HUMEDAD RELATIVA 84%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	---	---	0,90	0,65	0,79	0,28	1,07	0,22
1	---	---	3,82	0,51	2,58	0,67	2,70	0,66
1,5	---	---	7,59	4,18	4,24	0,64	4,24	0,88
2	---	---	13,16	3,34	5,95	0,40	5,78	1,42
2,5	---	---	17,68	5,58	7,52	0,61	7,66	0,71
3	---	---	23,90	7,30	9,11	0,87	9,87	0,93
4	---	---	35,13	8,17	11,64	1,23	13,23	0,07
5	---	---	46,42	9,49	13,87	1,69	16,15	0,01
7	---	---	66,07	3,91	19,90	1,37	21,91	2,02
10	---	---	79,97	2,83	30,35	2,04	32,46	4,53
20	---	---	83,12	3,24	54,53	3,25	58,52	4,43
30	---	---	83,25	5,40	71,76	2,99	75,20	3,36

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCLXXXI -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

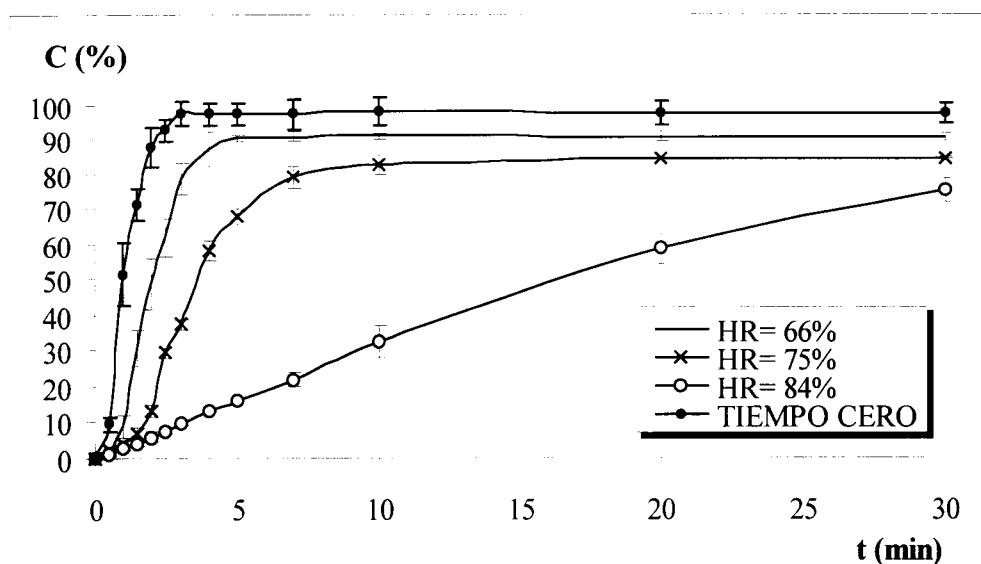
Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,14920	---	-1,42831	4,63693	-1,57532
Error estándar de a	0,02020	---	0,02674	0,00882	0,00889
Pendiente (b)	1,49311	---	1,73262	-0,04201	1,17218
Error estándar de b	0,06339	---	0,04754	0,00082	0,01160
Número de puntos	5	---	10	13	12
Coef. Correlación (r)	0,99731	---	0,99700	0,99792	0,99951
Coef. Determinación (r^2)	0,99462	---	0,99401	0,99585	0,99902
t_{50} (min)	0,985	---	5,401	17,256	16,148
t_{70} (min)	1,425	---	7,428	29,416	25,864
t_{80} (min)	1,731	---	8,783	39,068	33,131
T_d o $t_{63,2}$ (min)	1,259	---	6,674	----	22,076
Modelo cinético	Weibull	---	Weibull	Orden 1	Weibull
ED ₃₀ (%)	93,989	---	69,223	40,030	42,752
TMD ₃₀ (min)	1,803	---	9,233	17,991	17,174

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCLXXXII -

IV.6.2.5.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

En el siguiente gráfico se muestra la isoniazida eficaz liberada al medio de disolución al final del ensayo en función de la humedad relativa:



- Fig. 189 -

La formulación C-2A, una vez finalizado el estudio de estabilidad, muestra diferencias significativas en la capacidad de liberación al medio del principio activo con respecto a los resultados obtenidos inicialmente, en función de la humedad a la que han sido sometidos los comprimidos. De esta manera, las unidades evaluadas se muestran estables a lo largo del ensayo cuando la humedad ambiental es del 66%. En las otras dos condiciones ensayadas, el proceso de formación de hidrazonas transcurre de manera paralela, aunque siempre de manera más acusada en la condición más drástica. Sin embargo, al considerar además la estabilidad física de la formulación, se observa un notable descenso en la ED₃₀ cuando la humedad relativa es del 84%.

IV.6.2.6. FÓRMULA C-2B

IV.6.2.6.1) ISONIAZIDA EFECTIVA

El porcentaje de isoniazida libre, esto es, no ligada a lactosa y por lo tanto capaz de ejercer su actividad terapéutica, con respecto a la cantidad inicialmente dosificada, es la siguiente:

t (días)	66% HR	75% HR	84% HR
0	100,00 (1,00)	100,00 (1,00)	100,00 (1,00)
30	98,89 (1,65)	94,39 (1,96)	90,15 (1,86)
51	97,83 (1,91)	92,09 (2,26)	84,71 (1,60)
120	95,48 (0,92)	89,97 (1,75)	80,85 (0,97)
182	92,19 (1,57)	79,72 (1,43)	76,03 (0,94)

Entre paréntesis se recoge la desviación estándar

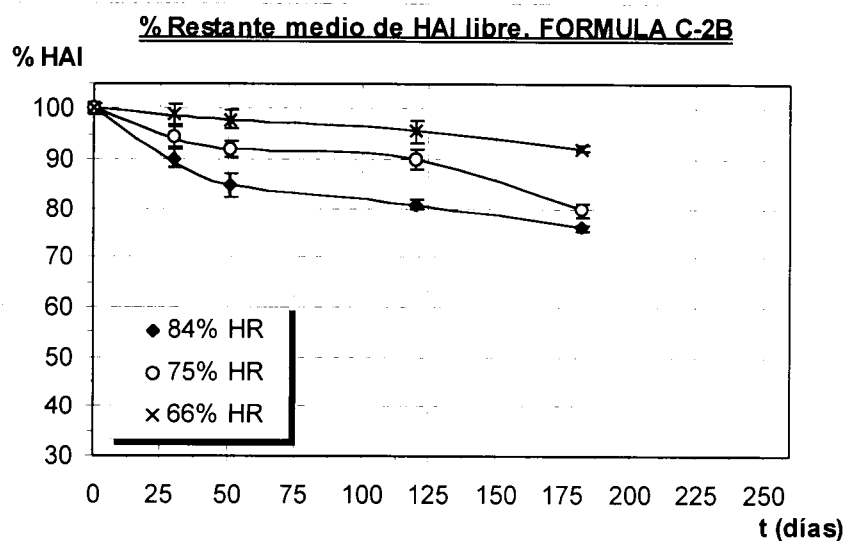
- Tabla CCLXXXIII -

Los resultados obtenidos para cada humedad relativa se ajustaron a un polinomio de grado tres mediante el paquete de programas para el ajuste de curvas y análisis estadístico SIMFIT 5.0.

$y = p(1) + p(2) x + p(3) x^2 + p(4) x^3$				
HR (%)	p (1)	p (2)	p (3)	p (4)
66	100,00	-5,34E-02	2,74E-04	-1,19E-06
75	100,00	-2,81E-01	3,02E-03	-1,15E-05
84	100,00	-4,77E-01	4,10E-03	-1,21E-05

- Tabla CCLXXXIV -

En el siguiente gráfico se representan los resultados obtenidos y su desviación estándar unidos entre sí por la curva extrapolada mediante ajuste polinómico.



- Fig. 190 -

IV.6.2.6.2) HUMEDAD RELATIVA 66%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	---	---	9,67	0,58	5,01	1,98	5,10	3,00
1	---	---	43,99	3,50	22,20	8,50	35,08	4,96
1,5	---	---	78,45	3,35	41,83	7,59	70,00	7,80
2	---	---	96,90	6,30	72,18	8,89	89,12	3,66
2,5	---	---	100,97	3,59	89,49	5,06	93,72	4,47
3	---	---	101,72	4,43	93,54	4,49	94,84	3,91
4	---	---	101,19	3,65	98,36	3,32	96,13	2,74
5	---	---	102,18	3,37	98,69	2,90	96,29	2,45
7	---	---	102,38	2,76	98,76	3,00	96,23	2,55
10	---	---	103,62	2,50	98,72	2,89	96,29	2,64
20	---	---	102,52	2,33	98,72	2,89	96,19	2,72
30	---	---	102,45	2,48	98,72	2,89	96,19	2,69

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCLXXXV -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	0,03925	---	-0,23690	-0,60877	-0,42468
Error estándar de a	0,03267	---	0,01011	0,02337	0,03222
Pendiente (b)	1,94614	---	2,52563	2,27776	2,72641
Error estándar de b	0,14183	---	0,04391	0,07402	0,13989
Número de puntos	4	---	4	6	4
Coef. Correlación (r)	0,99473	---	0,99970	0,99789	0,99738
Coef. Determinación (r^2)	0,98949	---	0,99940	0,99579	0,99476
t_{50} (min)	0,791	---	1,073	1,575	1,251
t_{70} (min)	1,050	---	1,336	2,008	1,532
t_{80} (min)	1,219	---	1,498	2,280	1,704
T_d o $t_{63,2}$ (min)	0,955	---	1,241	1,850	1,431
Modelo cinético	Weibull	---	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	99,202	---	98,496	93,380	92,252
TMD ₃₀ (min)	0,239	---	0,451	1,986	2,324

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCLXXXVI -

IV.6.2.6.3) HUMEDAD RELATIVA 75%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	---	---	5,57	0,90	5,02	2,00	4,00	2,02
1	---	---	28,91	3,64	24,64	6,05	16,46	4,05
1,5	---	---	60,42	8,12	49,67	10,15	29,56	6,59
2	---	---	82,93	6,92	66,64	5,55	42,83	4,04
2,5	---	---	89,38	2,39	80,47	6,52	53,23	4,38
3	---	---	91,28	1,78	85,56	4,24	62,39	4,78
4	---	---	91,68	1,30	88,27	1,68	75,86	4,85
5	---	---	92,26	0,36	88,14	1,58	79,75	6,44
7	---	---	92,31	0,13	89,17	2,52	80,88	4,87
10	---	---	92,37	0,11	89,17	2,66	81,58	3,55
20	---	---	92,56	0,07	89,01	2,60	81,50	3,57
30	---	---	92,56	0,17	89,26	2,57	81,50	3,60

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCLXXXVII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	0,03925	---	-0,48286	-0,59651	4,71642
Error estándar de a	0,03267	---	0,01036	0,02767	0,04420
Pendiente (b)	1,94614	---	2,48482	2,15409	-0,35320
Error estándar de b	0,14183	---	0,04499	0,10165	0,01661
Número de puntos	4	---	4	5	9
Coef. Correlación (r)	0,99473	---	0,99967	0,99668	0,99235
Coef. Determinación (r ²)	0,98949	---	0,99934	0,99336	0,98476
t ₅₀ (min)	0,791	---	1,350	1,596	2,277
t ₇₀ (min)	1,050	---	1,686	2,062	3,724
t ₈₀ (min)	1,219	---	1,895	2,360	4,872
T _d o t _{63,2} (min)	0,955	---	1,564	1,892	----
Modelo cinético	Weibull	---	Weibull	Weibull	Orden 1
ED ₃₀ (%)	99,202	---	88,391	84,559	75,677
TMD ₃₀ (min)	0,239	---	3,483	4,632	7,297

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCLXXXVIII -

IV.6.2.6.4) HUMEDAD RELATIVA 84%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	---	---	7,05	0,80	6,45	2,76	5,51	1,74
1	---	---	26,73	5,64	24,12	6,94	14,05	2,73
1,5	---	---	44,63	8,67	40,14	4,12	27,24	10,32
2	---	---	65,93	7,38	57,59	7,72	41,74	6,72
2,5	---	---	76,62	6,81	67,66	7,46	55,87	9,21
3	---	---	83,40	5,98	72,98	6,86	63,55	9,00
4	---	---	85,91	2,26	78,83	5,64	73,02	4,84
5	---	---	87,00	2,63	82,92	6,40	76,85	6,93
7	---	---	87,97	2,70	85,61	1,64	79,49	2,80
10	---	---	89,14	3,11	85,80	1,50	79,52	2,77
20	---	---	89,16	2,84	85,77	1,51	79,36	2,78
30	---	---	90,09	1,24	85,75	1,56	79,44	2,84

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCLXXXIX -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

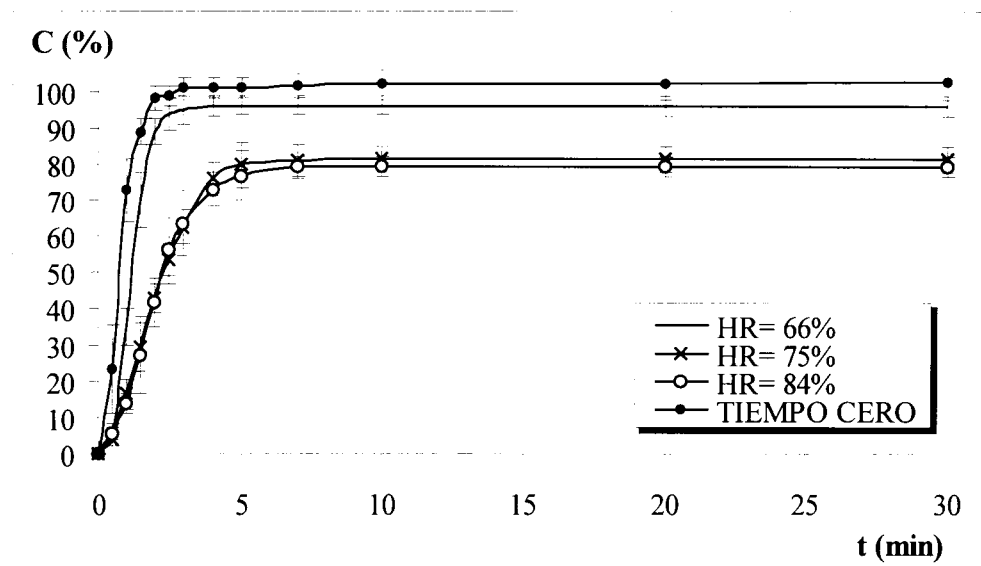
Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	0,03925	---	5,09235	-0,61485	-0,77466
Error estándar de a	0,03267	---	0,06890	0,02872	0,02258
Pendiente (b)	1,94614	---	-0,76641	1,68125	1,58802
Error estándar de b	0,14183	---	0,03248	0,09094	0,06096
Número de puntos	4	---	5	6	7
Coef. Correlación (r)	0,99473	---	0,99732	0,99420	0,99634
Coef. Determinación (r ²)	0,98949	---	0,99464	0,98843	0,99269
t ₅₀ (min)	0,791	---	1,540	1,867	2,441
t ₇₀ (min)	1,050	---	2,207	2,592	3,456
t ₈₀ (min)	1,219	---	2,736	3,081	4,149
T _d o t _{63,2} (min)	0,955	---	----	2,321	3,075
Modelo cinético	Weibull	---	Orden 1	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	99,202	---	84,362	80,471	73,820
TMD ₃₀ (min)	0,239	---	4,692	5,859	7,854

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCXC -

IV.6.2.6.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

En el siguiente gráfico se muestra la isoniazida eficaz liberada al medio de disolución al final del ensayo en función de la humedad relativa:



- Fig. 191 -

En función de los resultados anteriormente expuestos, se puede afirmar que la formulación C-2B se mantiene estable a lo largo del ensayo en condiciones de humedad relativa del 66%. Al incrementar la humedad hasta valores de un 75% o un 84%, se observa una reducción de un 20 a un 25% en la cantidad de isoniazida eficaz dosificada y un comportamiento muy similar entre sí en la capacidad de liberación al medio del principio activo.

IV.6.2.7. FÓRMULA H-2A

IV.6.2.7.1) ISONIAZIDA EFECTIVA

El porcentaje de isoniazida libre, esto es, no ligada a lactosa y por lo tanto capaz de ejercer su actividad terapéutica, con respecto a la cantidad inicialmente dosificada, es la siguiente:

t (días)	66% HR	75% HR	84% HR
0	100,00 (1,00)	100,00 (1,00)	100,00 (1,00)
30	99,61 (0,96)	96,43 (1,96)	94,54 (1,86)
51	99,33 (0,95)	95,37 (1,44)	92,24 (0,79)
120	98,41 (1,21)	94,72 (1,28)	89,62 (1,45)
182	97,67 (0,61)	88,70 (1,31)	87,21 (0,33)

Entre paréntesis se recoge la desviación estándar

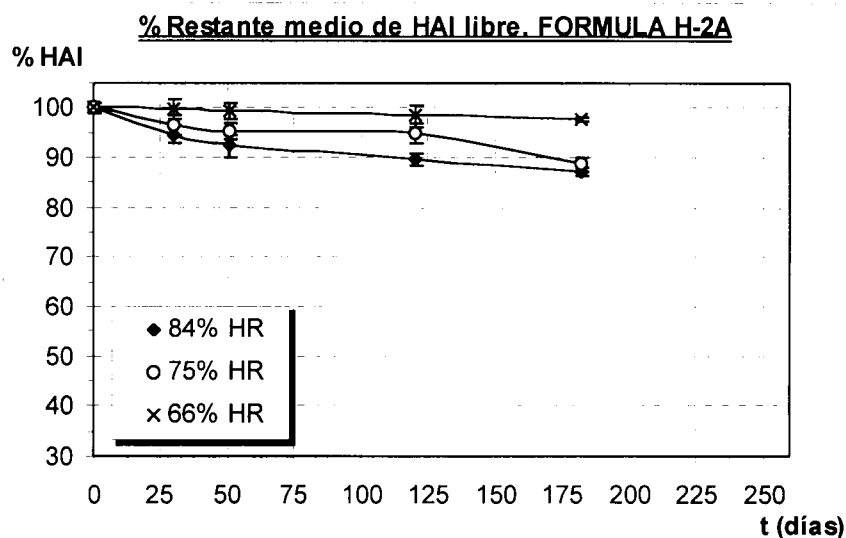
- Tabla CCXCI -

Los resultados obtenidos para cada humedad relativa se ajustaron a un polinomio de grado tres mediante el paquete de programas para el ajuste de curvas y análisis estadístico SIMFIT 5.0.

$y = p(1) + p(2) x + p(3) x^2 + p(4) x^3$				
HR (%)	p (1)	p (2)	p (3)	p (4)
66	100,00	-0,0126	-1,32E-05	6,76E-08
75	100,00	-0,1707	1,94E-03	-7,40E-06
84	100,00	-0,2329	1,85E-03	-5,27E-06

- Tabla CCXCII -

En el siguiente gráfico se representan los resultados obtenidos y su desviación estándar unidos entre sí por la curva extrapolada mediante ajuste polinómico.



- Fig. 192 -

IV.6.2.7.2) HUMEDAD RELATIVA 66%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	---	---	9,66	4,51	6,30	2,37	8,74	1,27
1	---	---	31,97	5,11	24,94	14,83	35,21	3,41
1,5	---	---	54,63	10,98	58,40	9,28	61,83	8,11
2	---	---	71,16	10,18	85,41	0,98	71,78	7,04
2,5	---	---	85,62	4,61	95,21	1,05	79,18	8,16
3	---	---	91,54	1,40	98,34	1,44	87,94	7,95
4	---	---	95,51	2,39	100,63	0,70	95,34	4,53
5	---	---	95,73	2,58	100,20	0,37	100,11	0,27
7	---	---	95,67	2,48	100,44	0,57	100,05	0,17
10	---	---	95,57	2,55	100,25	0,57	99,86	0,31
20	---	---	95,80	2,62	100,29	0,50	99,89	0,28
30	---	---	95,80	2,68	100,34	0,43	100,01	0,19

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCXCIII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,19126	---	-0,43547	-0,48582	4,92315
Error estándar de a	0,03109	---	0,01092	0,02225	0,11512
Pendiente (b)	2,17481	---	1,78671	2,38653	-0,79367
Error estándar de b	0,13498	---	0,03458	0,07046	0,05427
Número de puntos	4	---	6	6	5
Coef. Correlación (r)	0,99617	---	0,99925	0,99826	0,99306
Coef. Determinación (r ²)	0,99235	---	0,99850	0,99653	0,98617
t ₅₀ (min)	1,035	---	1,428	1,370	1,274
t ₇₀ (min)	1,334	---	1,945	1,727	1,918
t ₈₀ (min)	1,524	---	2,288	1,951	2,428
T _d o t _{63,2} (min)	1,224	---	1,753	1,598	----
Modelo cinético	Weibull	---	Weibull	Weibull	Orden1
ED ₃₀ (%)	98,301	---	91,055	95,571	94,601
TMD ₃₀ (min)	0,510	---	2,684	1,329	1,620

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCXCIV -

IV.6.2.7.3) HUMEDAD RELATIVA 75%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	---	---	7,72	2,35	4,45	2,14	6,31	4,63
1	---	---	31,81	10,12	17,02	3,43	32,64	5,30
1,5	---	---	51,59	11,25	33,88	7,09	48,19	7,18
2	---	---	69,22	13,05	46,51	7,59	60,77	7,92
2,5	---	---	75,88	11,12	57,31	7,79	69,41	6,04
3	---	---	82,77	9,05	65,50	6,87	74,97	4,78
4	---	---	90,87	2,06	76,99	5,06	82,90	8,73
5	---	---	93,89	1,69	86,87	2,72	87,04	5,04
7	---	---	94,22	1,36	91,62	2,53	89,84	0,92
10	---	---	94,19	1,28	91,77	2,70	90,16	1,18
20	---	---	94,26	1,32	91,74	2,64	90,24	1,24
30	---	---	94,29	1,38	91,74	2,57	90,36	1,34

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCXCV -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,19126	---	4,85492	-0,57749	4,56019
Error estándar de a	0,03109	---	0,03791	0,01592	0,06244
Pendiente (b)	2,17481	---	-0,66825	1,25774	-0,43879
Error estándar de b	0,13498	---	0,01611	0,03090	0,02280
Número de puntos	4	---	7	5	5
Coef. Correlación (r)	0,99617	---	0,99855	0,99910	0,99597
Coef. Determinación (r²)	0,99235	---	0,99710	0,99819	0,99197
t₅₀ (min)	1,035	---	1,411	2,151	1,477
t₇₀ (min)	1,334	---	2,175	3,336	2,641
t₈₀ (min)	1,524	---	2,782	4,202	3,565
T_d o t_{63,2} (min)	1,224	---	----	2,878	----
Modelo cinético	Weibull	---	Orden 1	Weibull	Orden 1
ED₃₀ (%)	98,301	---	89,124	84,590	84,773
TMD₃₀ (min)	0,510	---	3,263	4,623	4,568

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCXCVI -

IV.6.2.7.4) HUMEDAD RELATIVA 84%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	---	---	4,89	0,88	4,90	1,64	2,30	1,25
1	---	---	17,35	5,59	8,51	1,80	5,24	1,73
1,5	---	---	37,45	14,32	16,81	5,15	7,88	2,19
2	---	---	60,71	7,90	24,33	6,54	11,01	2,58
2,5	---	---	67,26	5,06	29,84	8,08	13,58	3,26
3	---	---	72,78	4,71	35,84	9,72	17,16	3,93
4	---	---	82,64	1,89	47,15	9,28	23,85	5,67
5	---	---	92,35	1,38	58,45	8,89	33,85	6,37
7	---	---	92,73	1,53	81,75	1,37	55,18	4,77
10	---	---	92,54	1,26	88,80	2,23	76,69	5,44
20	---	---	92,49	1,32	89,16	2,36	85,47	0,75
30	---	---	92,54	1,26	89,01	2,25	85,58	0,69

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCXCVII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

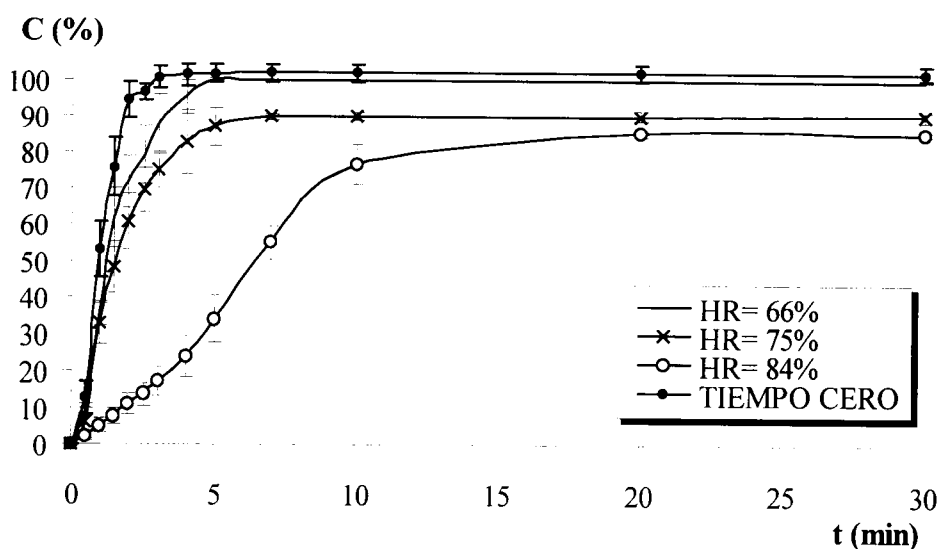
Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,19126	---	4,93844	1,1581	-1,28958
Error estándar de a	0,03109	---	0,09861	0,22399	0,03759
Pendiente (b)	2,17481	---	-0,56141	11,49930	1,29262
Error estándar de b	0,13498	---	0,03274	0,04882	0,05657
Número de puntos	4	---	7	5	11
Coef. Correlación (r)	0,99617	---	0,99160	0,99997	0,99149
Coef. Determinación (r ²)	0,99235	---	0,98328	0,99995	0,98305
t ₅₀ (min)	1,035	---	1,828	4,247	7,490
t ₇₀ (min)	1,334	---	2,738	5,987	11,482
t ₈₀ (min)	1,524	---	3,460	6,856	14,373
T _d o t _{63,2} (min)	1,224	---	----	----	9,946
Modelo cinético	Weibull	---	Orden 1	Orden 0	Weibull
ED ₃₀ (%)	98,301	---	86,350	77,402	67,551
TMD ₃₀ (min)	0,510	---	4,095	6,779	9,735

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCXCVIII -

IV.6.2.7.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

En el siguiente gráfico se muestra la isoniazida eficaz liberada al medio de disolución al final del ensayo en función de la humedad relativa:



- Fig. 193 -

La formulación H-2A se muestra estable a lo largo del ensayo en unas condiciones de humedad relativa del 66%. En condiciones más drásticas, 75% u 84%, se observa como al final del estudio la cantidad de isoniazida eficaz ha disminuido un 15% con respecto al valor al comienzo del mismo, lo cual unido a los resultados de inestabilidad física se traduce en descensos de la ED₃₀ superiores a un 30%.

IV.6.2.8. FÓRMULA H-2B

IV.6.2.8.1) ISONIAZIDA EFECTIVA

El porcentaje de isoniazida libre, esto es, no ligada a lactosa y por lo tanto capaz de ejercer su actividad terapéutica, con respecto a la cantidad inicialmente dosificada, es la siguiente:

t (días)	66% HR	75% HR	84% HR
0	100,00 (1,00)	100,00 (1,00)	100,00 (1,00)
30	99,33 (2,10)	95,96 (1,96)	94,44 (1,86)
51	98,67(1,14)	94,62 (1,23)	91,81 (2,29)
120	98,00 (1,59)	93,41 (1,54)	87,44 (1,23)
182	97,18 (2,33)	87,52 (1,70)	84,00 (1,27)

Entre paréntesis se recoge la desviación estándar

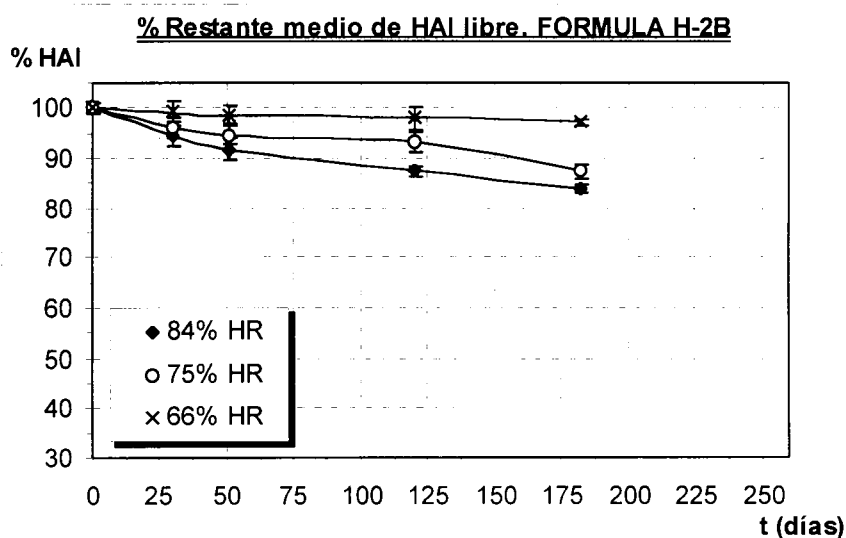
- Tabla CCXCIX -

Los resultados obtenidos para cada humedad relativa se ajustaron a un polinomio de grado tres mediante el paquete de programas para el ajuste de curvas y análisis estadístico SIMFIT 5.0.

$y = p(1) + p(2) x + p(3) x^2 + p(4) x^3$				
HR (%)	p (1)	p (2)	p (3)	p (4)
66	100,00	-0,0385	2,90E-04	-8,97E-07
75	100,00	-0,1874	1,98E-03	-7,28E-06
84	100,00	-0,2272	1,52E-03	-4,12E-06

- Tabla CCC -

En el siguiente gráfico se representan los resultados obtenidos y su desviación estándar unidos entre sí por la curva extrapolada mediante ajuste polinómico.



- Fig. 194 -

IV.6.2.8.2) HUMEDAD RELATIVA 66%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	---	---	19,72	6,31	21,84	3,61	13,59	6,06
1	---	---	55,50	5,75	57,46	4,71	46,60	14,74
1,5	---	---	82,45	2,75	82,77	2,31	76,19	13,53
2	---	---	94,88	0,18	95,73	1,49	90,51	7,95
2,5	---	---	95,66	0,16	96,22	1,81	94,23	4,75
3	---	---	96,20	0,75	96,38	1,59	94,26	4,55
4	---	---	96,75	1,93	96,32	1,80	93,94	4,58
5	---	---	96,89	1,59	96,61	1,91	94,45	4,64
7	---	---	96,89	1,59	96,26	1,83	94,52	5,00
10	---	---	97,03	1,39	96,47	1,70	94,32	4,66
20	---	---	97,04	1,53	96,35	1,90	94,39	4,53
30	---	---	96,85	1,65	96,42	1,88	94,32	4,50

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCI -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,22043	---	-0,09187	-0,06353	-0,21625
Error estándar de a	0,01564	---	93,863	0,00691	0,01147
Pendiente (b)	1,52989	---	1,841	1,82648	2,02186
Error estándar de b	0,04952	---	0,00283	0,03001	0,04978
Número de puntos	6	---	4	4	4
Coef. Correlación (r)	0,99791	---	1,00000	0,99973	0,99939
Coef. Determinación (r^2)	0,99583	---	1,00000	0,99946	0,99879
t_{50} (min)	1,097	---	0,921	0,886	1,067
t_{70} (min)	1,573	---	1,235	1,199	1,402
t_{80} (min)	1,902	---	1,441	1,406	1,619
T_d o $t_{63,2}$ (min)	1,393	---	1,119	1,083	1,279
Modelo cinético	Weibull	---	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	95,989	---	93,863	93,462	91,058
TMD ₃₀ (min)	1,203	---	1,841	1,961	2,683

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCII -

IV.6.2.8.3) HUMEDAD RELATIVA 75%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	---	---	18,05	9,08	6,35	0,85	8,77	1,94
1	---	---	57,43	10,08	25,59	3,88	33,97	7,18
1,5	---	---	79,95	7,81	53,25	7,89	63,75	9,42
2	---	---	89,36	2,77	79,95	7,43	81,42	4,20
2,5	---	---	91,58	0,49	87,91	4,82	83,93	3,81
3	---	---	92,03	0,42	90,57	2,90	85,27	2,22
4	---	---	92,87	1,14	90,39	2,90	85,08	1,96
5	---	---	92,71	0,95	90,45	2,95	84,97	2,06
7	---	---	92,74	0,92	90,57	2,83	84,89	1,98
10	---	---	92,87	1,30	90,31	2,96	84,94	1,97
20	---	---	92,62	0,87	90,45	2,90	84,99	1,79
30	---	---	92,90	1,35	90,51	2,93	85,00	1,92

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCIII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,22043	---	5,09947	-0,51481	-0,39008
Error estándar de a	0,01564	---	0,04292	0,01993	0,01231
Pendiente (b)	1,52989	---	-1,37557	2,21817	2,12104
Error estándar de b	0,04952	---	0,03135	0,07320	0,05346
Número de puntos	6	---	4	5	4
Coef. Correlación (r)	0,99791	---	0,99948	0,99837	0,99937
Coef. Determinación (r ²)	0,99583	---	0,99896	0,99674	0,99873
t ₅₀ (min)	1,097	---	0,863	1,447	1,285
t ₇₀ (min)	1,573	---	1,235	1,855	1,667
t ₈₀ (min)	1,902	---	1,529	2,115	1,911
T _d o t _{63,2} (min)	1,393	---	----	1,706	1,527
Modelo cinético	Weibull	---	Orden 1	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	95,989	---	89,847	86,368	81,721
TMD ₃₀ (min)	1,203	---	3,046	4,089	5,484

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCIV -

IV.6.2.8.4) HUMEDAD RELATIVA 84%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	---	---	13,93	8,51	12,03	5,57	9,12	2,21
1	---	---	44,37	16,91	42,67	11,31	35,08	11,11
1,5	---	---	71,85	8,40	67,92	10,43	61,51	14,74
2	---	---	85,85	2,14	80,39	6,23	77,52	5,86
2,5	---	---	88,67	2,39	82,94	3,72	80,96	3,08
3	---	---	89,89	3,37	83,47	3,24	82,24	2,14
4	---	---	89,92	3,41	83,52	3,26	81,98	2,19
5	---	---	89,94	3,19	83,47	3,47	82,16	1,92
7	---	---	90,00	3,27	83,47	3,24	82,40	2,18
10	---	---	89,97	3,23	83,33	3,29	82,27	2,04
20	---	---	89,94	3,19	83,41	3,28	82,32	2,00
30	---	---	90,00	3,27	83,49	3,21	82,27	2,07

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCV-

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

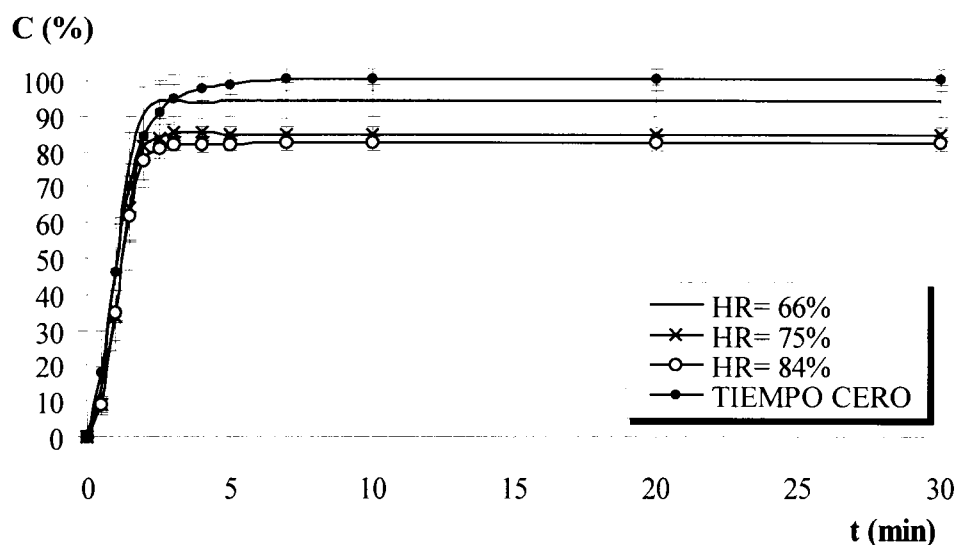
Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,22043	---	-0,24777	5,01326	-0,41277
Error estándar de a	0,01564	---	0,01374	0,05421	0,04112
Pendiente (b)	1,52989	---	1,87245	-1,01651	1,83504
Error estándar de b	0,04952	---	0,05966	0,03959	0,15102
Número de puntos	6	---	4	4	5
Coef. Correlación (r)	0,99791	---	0,99899	0,99849	0,98999
Coef. Determinación (r^2)	0,99583	---	0,99797	0,99698	0,98009
t_{50} (min)	1,097	---	1,115	1,083	1,375
t_{70} (min)	1,573	---	1,498	1,586	1,857
t_{80} (min)	1,902	---	1,749	1,985	2,176
T_d o $t_{63,2}$ (min)	1,393	---	1,356	----	1,679
Modelo cinético	Weibull	---	Weibull	Orden 1	Weibull
ED ₃₀ (%)	95,989	---	86,797	80,540	79,141
TMD ₃₀ (min)	1,203	---	3,961	5,838	6,258

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCVI-

IV.6.2.8.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

En el siguiente gráfico se muestra la isoniazida eficaz liberada al medio de disolución al final del ensayo en función de la humedad relativa:



- Fig. 195 -

A la vista de los resultados expuestos en el presente apartado, se puede afirmar que la formulación H-2B se mantiene estable a lo largo del ensayo cuando la humedad ambiental a la que se han sometido los comprimidos evaluados es de un 66%. En las otras dos condiciones ensayadas, 75% u 84% de humedad relativa, se aprecia un descenso de aproximadamente un 15% en la cantidad de isoniazida eficaz dosificada y un comportamiento muy similar entre sí en la capacidad de liberación del principio activo al medio de disolución.

IV.6.2.9. FÓRMULA C-3A

IV.6.2.9.1) ISONIAZIDA EFECTIVA

El porcentaje de isoniazida libre, esto es, no ligada a lactosa y por lo tanto capaz de ejercer su actividad terapéutica, con respecto a la cantidad inicialmente dosificada, es la siguiente:

t (días)	66% HR	75% HR	84% HR
0	100,00 (3,65)	100,00 (3,65)	100,00 (3,65)
33	99,38 (2,39)	98,50 (0,42)	98,19 (2,12)
61	98,00 (1,25)	94,86 (0,91)	87,13 (2,48)
117	96,26 (3,17)	83,35 (3,60)	87,06 (1,22)
258	93,62 (0,24)	75,51 (0,69)	55,28 (1,47)

Entre paréntesis se recoge la desviación estándar

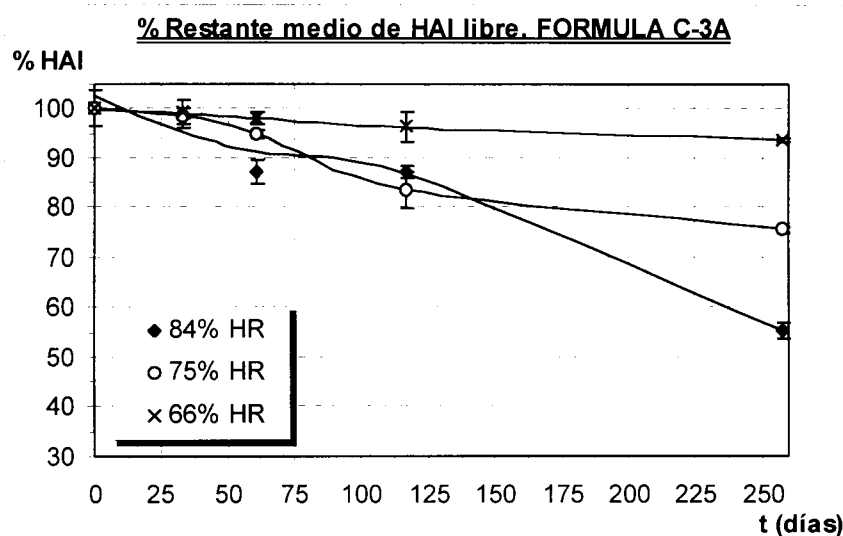
- Tabla CCCVII -

Los resultados obtenidos para cada humedad relativa se ajustaron a un polinomio de grado tres mediante el paquete de programas para el ajuste de curvas y análisis estadístico SIMFIT 5.0.

	$y = p(1) + p(2) x + p(3) x^2 + p(4) x^3$			
HR (%)	p (1)	p (2)	p (3)	p (4)
66	100,20	-0,03272	-5,47E-05	3,20E-07
75	99,68	0,03085	-2,23E-03	6,79E-06
84	102,69	-0,29529	2,14E-03	-6,61E-06

- Tabla CCCVIII -

En el siguiente gráfico se representan los resultados obtenidos y su desviación estándar unidos entre sí por la curva extrapolada mediante ajuste polinómico.



- Fig. 196 -

IV.6.2.9.2) HUMEDAD RELATIVA 66%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	6,01	2,93	---	---	2,85	2,01	2,52	1,27
1	20,96	6,41	---	---	14,51	4,97	5,74	1,31
1,5	29,64	6,46	---	---	24,83	6,77	10,17	1,63
2	36,91	6,04	---	---	33,24	7,02	15,10	2,08
2,5	43,18	6,54	---	---	38,82	7,52	20,09	2,85
3	48,31	5,87	---	---	44,73	8,72	25,19	3,76
5	64,62	7,09	---	---	56,98	9,03	42,78	5,74
7	75,18	5,66	---	---	66,82	8,92	54,85	4,67
10	88,19	4,93	---	---	79,57	8,28	70,39	4,88
14	96,21	4,15	---	---	88,18	4,52	82,17	2,53
20	99,71	3,01	---	---	94,35	2,28	90,51	1,65
30	99,88	3,14	---	---	96,06	0,58	96,08	1,07

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCIX -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,71988	4,56882	---	4,46235	-1,02801
Error estándar de a	0,02554	0,02398	---	0,02871	0,02025
Pendiente (b)	1,11676	-0,20470	---	-0,14228	1,10599
Error estándar de b	0,03820	0,00484	---	0,00330	0,02160
Número de puntos	9	8	---	5	4
Coef. Correlación (r)	0,99593	0,99833	---	0,99920	0,99962
Coef. Determinación (r ²)	0,99188	0,99666	---	0,99839	0,99924
t ₅₀ (min)	3,178	3,209	---	3,868	6,103
t ₇₀ (min)	5,210	5,704	---	7,458	10,055
t ₈₀ (min)	6,756	7,685	---	10,308	13,073
T _d o t _{63,2} (min)	4,412	----	---	----	8,501
Modelo cinético	Weibull	Orden 1	---	Orden 1	Weibull
ED ₃₀ (%)	85,696	84,425	---	78,284	71,423
TMD ₃₀ (min)	4,291	4,673	---	6,515	8,573

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCX -

IV.6.2.9.3) HUMEDAD RELATIVA 75%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	5,16	2,21	---	---	3,09	1,14	2,00	0,82
1	16,49	2,85	---	---	11,10	4,02	4,99	1,08
1,5	24,21	2,82	---	---	17,03	6,63	8,09	1,94
2	31,10	3,80	---	---	22,09	7,61	11,70	1,57
2,5	36,38	4,23	---	---	25,53	7,32	13,74	2,16
3	40,69	4,16	---	---	29,91	7,04	16,94	2,08
5	54,33	4,54	---	---	43,39	6,58	26,69	3,42
7	64,06	3,41	---	---	53,60	7,08	35,31	4,63
10	76,88	4,52	---	---	64,24	9,18	45,88	6,43
14	88,79	2,74	---	---	73,09	5,64	57,62	8,17
20	97,17	3,20	---	---	81,03	0,79	67,81	5,71
30	99,79	3,79	---	---	84,52	4,28	72,86	1,31

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCXI -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,71988	4,56894	---	-0,77360	-1,16543
Error estándar de a	0,02554	0,02344	---	0,02745	0,03293
Pendiente (b)	1,11676	-0,14959	---	0,77324	0,92157
Error estándar de b	0,03820	0,00374	---	0,02690	0,03522
Número de puntos	9	10	---	5	9
Coef. Correlación (r)	0,99593	0,99751	---	0,99819	0,99493
Coef. Determinación (r²)	0,99188	0,99502	---	0,99638	0,98988
t₅₀ (min)	3,178	4,392	---	6,232	12,356
t₇₀ (min)	5,210	7,807	---	12,727	22,495
t₈₀ (min)	6,756	10,517	---	18,524	30,823
T_d o t_{63,2} (min)	4,412	----	---	10,011	18,391
Modelo cinético	Weibull	Orden 1	---	Weibull	Weibull
ED₃₀ (%)	85,696	78,856	---	65,292	51,285
TMD₃₀ (min)	4,291	6,343	---	10,412	14,614

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCXII-

IV.6.2.9.4) HUMEDAD RELATIVA 84%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	5,35	0,30	---	---	3,18	0,29	2,26	0,71
1	16,09	0,23	---	---	11,83	0,94	5,11	1,39
1,5	24,68	0,47	---	---	17,26	0,34	7,17	1,00
2	31,69	0,50	---	---	21,36	1,07	9,82	1,40
2,5	36,80	1,05	---	---	25,94	1,36	11,77	1,33
3	39,47	0,29	---	---	29,42	1,82	14,10	1,62
5	52,38	0,40	---	---	42,70	2,81	21,70	2,94
7	62,59	0,91	---	---	51,77	3,24	27,92	3,12
10	73,73	1,19	---	---	63,47	3,47	35,43	3,83
14	84,02	1,26	---	---	71,98	4,09	42,33	3,07
20	93,80	2,53	---	---	83,05	3,98	50,51	2,86
30	96,52	1,20	---	---	85,26	2,98	52,37	1,75

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCXIII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

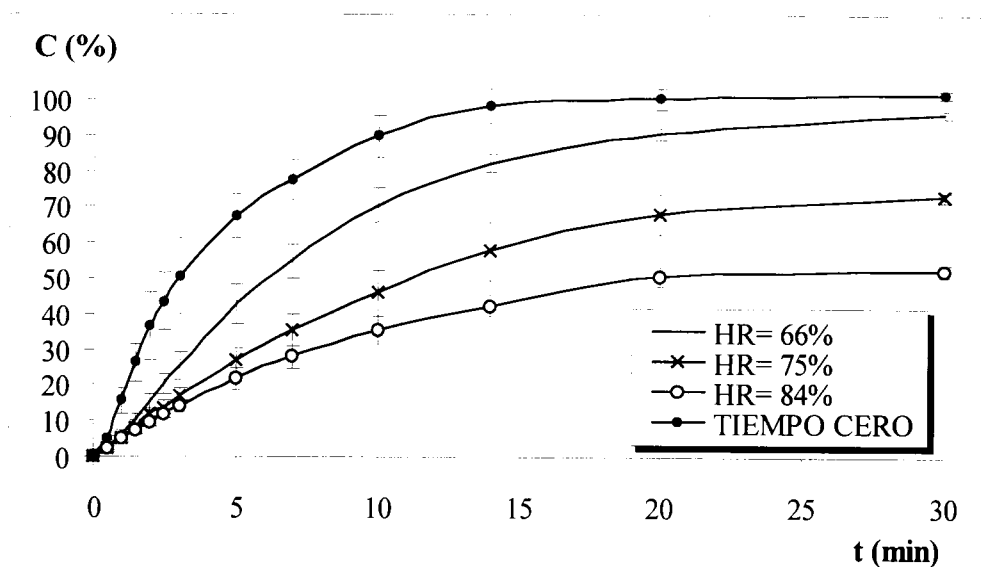
Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,71988	4,46785	---	-0,83535	-1,29057
Error estándar de a	0,02554	0,00596	---	0,01885	0,01833
Pendiente (b)	1,11676	-0,12079	---	0,82991	0,92216
Error estándar de b	0,03820	0,00068	---	0,01846	0,02522
Número de puntos	9	5	---	5	11
Coef. Correlación (r)	0,99593	0,99995	---	0,99926	0,99665
Coef. Determinación (r^2)	0,99188	0,99990	---	0,99852	0,99331
t_{50} (min)	3,178	4,601	---	6,528	16,861
t_{70} (min)	5,210	8,830	---	12,697	30,685
t_{80} (min)	6,756	12,187	---	18,013	42,036
T_d o $t_{63,2}$ (min)	4,412	----	---	10,152	25,090
Modelo cinético	Weibull	Orden 1	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	85,696	75,967	---	65,472	38,349
TMD ₃₀ (min)	4,291	7,210	---	10,358	18,495

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCXIV -

IV.6.2.9.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

En el siguiente gráfico se muestra la isoniazida eficaz liberada al medio de disolución al final del ensayo en función de la humedad relativa:



- Fig. 197 -

A raíz de los resultados expuestos se puede afirmar que la fórmula C-3A muestra una moderada disminución en la capacidad de liberación al medio de isoniazida eficaz en presencia de una humedad relativa del 66%. Al incrementar la humedad ambiental se observa una notable reducción de la ED₃₀. De esta manera, en presencia de un 84% de humedad, se alcanzan reducciones en dicho parámetro superiores al 55%.

IV.6.2.10. FÓRMULA C-3B

IV.6.2.10.1) ISONIAZIDA EFECTIVA

El porcentaje de isoniazida libre, esto es, no ligada a lactosa y por lo tanto capaz de ejercer su actividad terapéutica, con respecto a la cantidad inicialmente dosificada, es la siguiente:

t (días)	66% HR	75% HR	84% HR
0	98,20 (2,41)	98,20 (2,41)	98,20 (2,41)
33	104,71 (2,26)	103,62 (3,80)	97,45 (0,89)
61	100,82 (0,72)	93,58 (0,86)	84,68 (0,74)
117	95,46 (0,78)	85,36 (1,93)	83,98 (4,11)
258	89,66 (1,42)	74,04 (1,09)	49,08 (6,78)

Entre paréntesis se recoge la desviación estándar

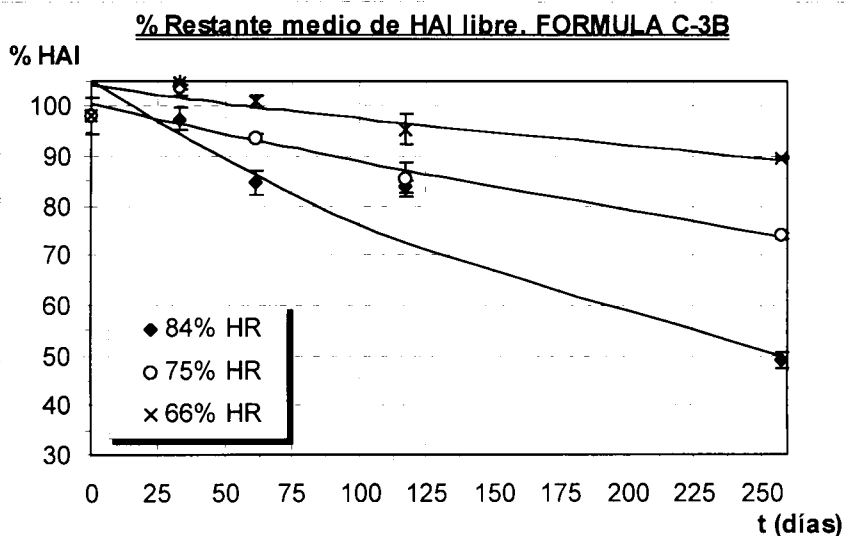
- Tabla CCCXV -

Los resultados obtenidos para cada humedad relativa se ajustaron a un polinomio de grado tres mediante el paquete de programas para el ajuste de curvas y análisis estadístico SIMFIT 5.0.

$y = p(1) + p(2) x + p(3) x^2 + p(4) x^3$				
HR (%)	p (1)	p (2)	p (3)	p (4)
66	104,1	-0,0724	5,72E-05	0
75	100,7	-0,1264	8,81E-05	0
84	104,9	-0,3300	4,54E-04	0

- Tabla CCCXVI -

En el siguiente gráfico se representan los resultados obtenidos y su desviación estándar unidos entre sí por la curva extrapolada mediante ajuste polinómico.



- Fig. 198 -

IV.6.2.10.2) HUMEDAD RELATIVA 66%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	3,00	0,44	---	---	2,55	0,90	2,05	0,55
1	10,31	0,08	---	---	9,88	2,69	6,69	0,17
2	23,96	0,19	---	---	22,15	3,71	10,56	0,26
3	36,89	0,48	---	---	35,50	6,30	15,17	0,95
4	45,48	1,44	---	---	44,83	5,06	19,16	0,79
5	52,81	1,66	---	---	52,55	4,55	23,21	1,31
6	60,27	1,82	---	---	58,57	4,40	38,87	2,89
8	72,50	4,28	---	---	70,48	3,37	52,40	3,86
10	81,95	5,44	---	---	78,72	3,52	68,23	4,09
14	94,71	2,45	---	---	89,74	0,99	80,39	2,65
20	97,89	0,96	---	---	93,68	1,08	87,76	2,23
30	97,29	1,95	---	---	94,46	0,16	88,55	0,50

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCXVII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,98558	4,77043	---	-0,89743	4,74507
Error estándar de a	0,02189	0,04453	---	0,01716	0,02014
Pendiente (b)	1,25125	-0,18513	---	1,09094	-0,12694
Error estándar de b	0,03097	0,00641	---	0,01867	0,00209
Número de puntos	10	5	---	5	4
Coef. Correlación (r)	0,99756	0,99820	---	0,99956	0,99973
Coef. Determinación (r ²)	0,99512	0,99641	---	0,99912	0,99946
t ₅₀ (min)	4,576	4,637	---	4,750	6,562
t ₇₀ (min)	7,114	7,396	---	7,880	10,587
t ₈₀ (min)	8,971	9,586	---	10,282	13,781
T _d o t _{63,2} (min)	6,133	----	---	6,647	----
Modelo cinético	Weibull	Orden 1	---	Weibull	Orden 1
ED ₃₀ (%)	79,788	79,756	---	76,636	68,340
TMD ₃₀ (min)	6,064	6,073	---	7,009	9,498

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCXVIII -

IV.6.2.10.3) HUMEDAD RELATIVA 75%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	6,06	2,75	---	---	6,01	1,35	5,26	0,90
1	11,97	3,19	---	---	10,77	1,00	11,59	1,72
2	23,09	4,64	---	---	19,00	1,34	20,12	2,12
3	36,18	5,39	---	---	26,74	1,83	26,98	2,92
4	45,58	5,80	---	---	32,67	1,71	32,49	3,36
5	54,69	5,68	---	---	38,92	2,44	37,35	3,67
6	62,11	5,92	---	---	44,51	1,90	41,77	3,47
8	73,50	5,62	---	---	54,99	1,98	50,77	5,19
10	82,27	5,00	---	---	63,83	3,13	57,75	4,22
14	94,84	4,50	---	---	76,29	2,27	65,63	2,71
20	102,44	3,57	---	---	82,17	2,81	72,07	0,81
30	102,15	1,86	---	---	82,02	2,14	73,01	1,04

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCXIX -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,98558	-0,89528	---	-0,94391	-0,88335
Error estándar de a	0,02189	0,00803	---	0,01035	0,05356
Pendiente (b)	1,25125	1,13185	---	0,92853	0,80492
Error estándar de b	0,03097	0,00992	---	0,01328	0,05543
Número de puntos	10	5	---	11	4
Coef. Correlación (r)	0,99756	0,99988	---	0,99908	0,99529
Coef. Determinación (r ²)	0,99512	0,99977	---	0,99816	0,99061
t ₅₀ (min)	4,576	4,470	---	7,001	7,937
t ₇₀ (min)	7,114	7,281	---	12,688	15,761
t ₈₀ (min)	8,971	9,410	---	17,344	21,344
T _d o t _{63,2} (min)	6,133	6,180	---	10,389	12,515
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	79,788	82,101	---	64,854	57,849
TMD ₃₀ (min)	6,064	5,370	---	10,544	12,645

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCXX -

IV.6.2.10.4) HUMEDAD RELATIVA 84%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	5,65	2,17	---	---	13,39	0,36	13,12	2,44
1	12,25	3,73	---	---	25,01	0,69	26,55	3,75
2	22,82	5,84	---	---	38,28	1,58	42,37	3,60
3	33,14	7,80	---	---	44,75	0,99	48,33	1,03
4	42,16	8,14	---	---	51,05	0,79	48,73	0,71
5	52,13	7,73	---	---	57,33	1,73	48,73	0,71
6	59,93	7,97	---	---	62,89	0,67	48,73	0,71
8	71,68	7,93	---	---	70,39	0,45	48,73	0,71
10	82,43	7,66	---	---	76,92	0,53	48,73	0,71
14	93,68	4,43	---	---	84,16	0,46	48,73	0,71
20	96,43	2,72	---	---	84,76	2,44	48,73	0,71
30	96,79	2,40	---	---	84,15	1,69	48,73	0,72

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCXXI -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

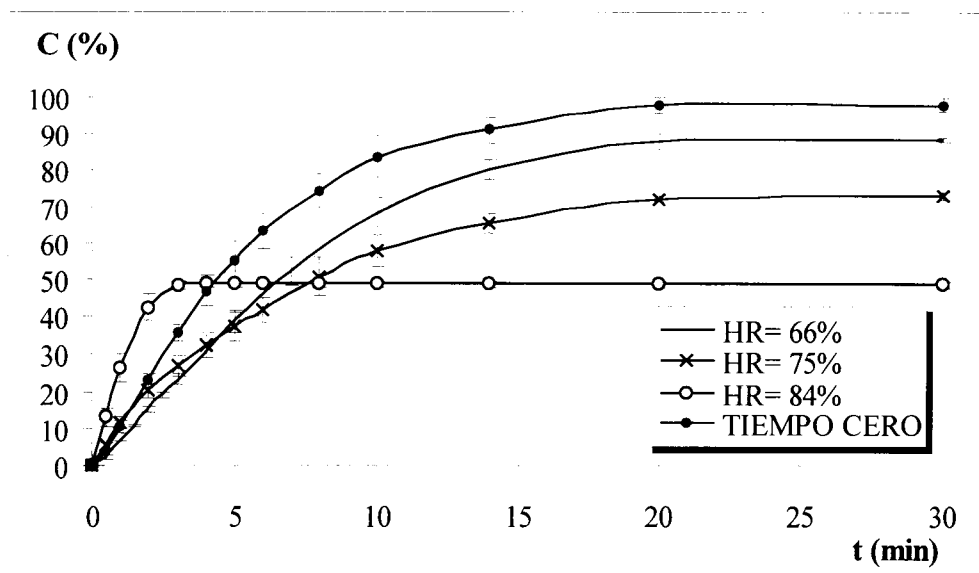
Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,98558	-1,00306	---	-0,59091	-0,56121
Error estándar de a	0,02189	0,02367	---	0,01350	0,04052
Pendiente (b)	1,25125	1,23633	---	0,75072	0,76833
Error estándar de b	0,03097	0,02926	---	0,01469	0,10316
Número de puntos	10	5	---	5	5
Coef. Correlación (r)	0,99756	0,99916	---	0,99943	0,97401
Coef. Determinación (r ²)	0,99512	0,99832	---	0,99885	0,94870
t ₅₀ (min)	4,576	4,815	---	3,759	3,336
t ₇₀ (min)	7,114	7,525	---	7,843	6,845
t ₈₀ (min)	8,971	9,517	---	11,546	9,987
T _d o t _{63,2} (min)	6,133	6,476	---	6,125	5,376
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	79,788	78,887	---	73,412	46,950
TMD ₃₀ (min)	6,064	6,334	---	7,976	15,915

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCXXII -

IV.6.2.10.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

En el siguiente gráfico se muestra la isoniazida eficaz liberada al medio de disolución al final del ensayo en función de la humedad relativa:



- Fig. 199 -

En la formulación objeto de estudio se observa como al final del ensayo de estabilidad a una humedad relativa del 66%, la isoniazida eficaz que se administra es aproximadamente un 10% inferior a la dosificada inicialmente como consecuencia del proceso de formación de lactosil hidrazonas. Cuando la humedad es de un 75%, la isoniazida eficaz representa un 75% de la inicial, mientras que en presencia de un 84% de humedad, tan solo se estaría administrando un 50% de lo declarado.

IV.6.2.11. FÓRMULA H-3A

IV.6.2.11.1) ISONIAZIDA EFECTIVA

El porcentaje de isoniazida libre, esto es, no ligada a lactosa y por lo tanto capaz de ejercer su actividad terapéutica, con respecto a la cantidad inicialmente dosificada, es la siguiente:

t (días)	66% HR	75% HR	84% HR
0	101,90 (3,44)	101,90 (3,44)	101,90 (3,44)
33	102,84 (1,40)	102,00 (0,64)	102,90 (1,17)
61	101,05 (3,79)	98,00 (1,07)	97,42 (2,22)
117	100,26 (3,47)	95,27(1,37)	92,42 (0,53)
258	98,09 (2,23)	86,39 (1,34)	70,87 (1,04)

Entre paréntesis se recoge la desviación estándar

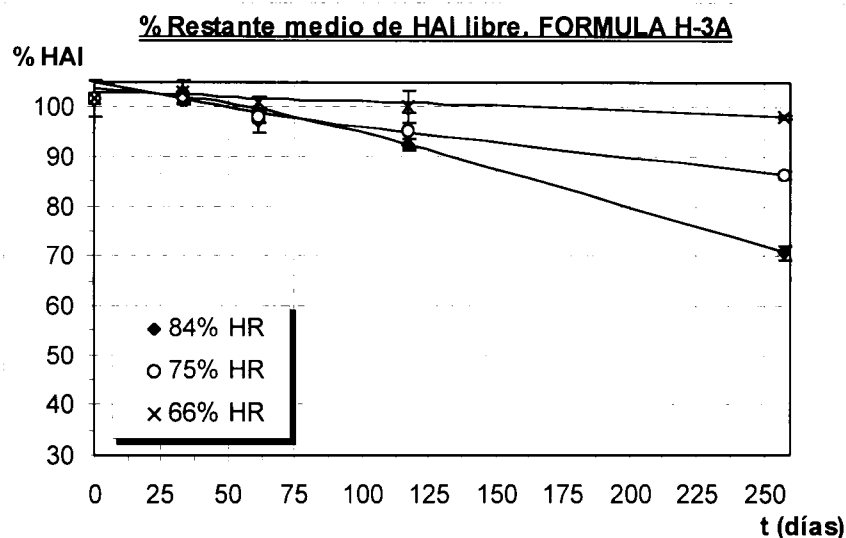
- Tabla CCCXXIII -

Los resultados obtenidos para cada humedad relativa se ajustaron a un polinomio de grado tres mediante el paquete de programas para el ajuste de curvas y análisis estadístico SIMFIT 5.0.

$y = p(1) + p(2) x + p(3) x^2 + p(4) x^3$				
HR (%)	p (1)	p (2)	p (3)	p (4)
66	103,1	-0,0196	1,34E-07	0
75	105,2	-0,1193	3,35E-04	-5,99E-07
84	103,6	-0,0154	-9,03E-04	1,82E-06

- Tabla CCCXXIV -

En el siguiente gráfico se representan los resultados obtenidos y su desviación estándar unidos entre sí por la curva extrapolada mediante ajuste polinómico.



- Fig. 200 -

IV.6.2.11.2) HUMEDAD RELATIVA 66%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	1,73	1,20	---	---	1,70	0,05	1,29	0,45
1	5,51	1,66	---	---	5,58	0,09	4,43	0,67
1,5	10,18	2,47	---	---	9,88	0,65	7,25	1,08
2	15,36	3,66	---	---	14,52	1,02	10,41	1,35
3	26,07	5,28	---	---	21,72	1,87	16,43	2,74
5	40,12	4,18	---	---	39,89	4,42	27,56	2,87
7	51,38	2,92	---	---	58,30	4,08	38,90	2,97
9	62,84	2,06	---	---	69,83	4,43	50,52	3,70
12	74,67	1,86	---	---	81,06	3,83	64,63	2,24
16	83,14	0,79	---	---	89,77	4,98	79,30	1,40
20	88,80	1,38	---	---	93,04	3,09	85,17	0,59
30	90,02	0,19	---	---	96,72	0,97	93,32	3,81

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCXXV -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,96601	-1,03884	---	-1,23270	-1,34779
Error estándar de a	0,02087	0,01766	---	0,01309	0,01025
Pendiente (b)	1,30612	1,07722	---	1,36167	1,25755
Error estándar de b	0,02779	0,01943	---	0,01944	0,01245
Número de puntos	9	6	---	8	10
Coef. Correlación (r)	0,99842	0,99935	---	0,99939	0,99961
Coef. Determinación (r ²)	0,99684	0,99870	---	0,99878	0,99922
t ₅₀ (min)	4,147	6,556	---	6,143	8,814
t ₇₀ (min)	6,329	10,945	---	9,215	13,673
t ₈₀ (min)	7,904	14,329	---	11,404	17,223
T _d o t _{63,2} (min)	5,490	9,212	---	8,041	11,797
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	83,145	68,834	---	73,355	63,477
TMD ₃₀ (min)	5,056	9,350	---	7,993	10,957

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCXXVI -

IV.6.2.11.3) HUMEDAD RELATIVA 75%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	2,18	1,27	---	---	1,83	0,79	1,55	0,21
1	6,05	1,81	---	---	4,85	0,72	4,77	0,29
1,5	10,57	2,62	---	---	8,66	1,48	7,88	0,19
2	15,86	3,72	---	---	12,63	2,16	10,74	0,29
3	26,57	4,45	---	---	19,57	3,14	15,93	0,53
5	47,65	3,68	---	---	33,27	3,34	26,14	0,81
7	63,00	4,45	---	---	47,46	3,42	34,97	0,91
9	72,89	4,71	---	---	56,98	3,14	43,39	0,62
12	82,62	1,99	---	---	69,55	1,56	54,04	0,97
16	91,54	2,56	---	---	79,60	1,03	65,14	1,77
20	96,13	1,72	---	---	87,15	1,04	73,88	2,31
30	96,83	2,53	---	---	92,33	1,98	84,74	1,57

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCXXVII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,96601	4,72453	---	-1,22161	-1,25740
Error estándar de a	0,02087	0,03547	---	0,01475	0,01177
Pendiente (b)	1,30612	-0,15679	---	1,19106	1,05506
Error estándar de b	0,02779	0,00410	---	0,01608	0,01182
Número de puntos	9	4	---	8	9
Coef. Correlación (r)	0,99842	0,99932	---	0,99945	0,99956
Coef. Determinación (r²)	0,99684	0,99863	---	0,99891	0,99912
t₅₀ (min)	4,147	5,182	---	7,799	10,988
t₇₀ (min)	6,329	8,440	---	12,398	18,544
t₈₀ (min)	7,904	11,026	---	15,819	24,416
T_d o t_{63,2} (min)	5,490	----	---	10,609	15,552
Modelo cinético	Weibull	Orden 1	---	Weibull	Weibull
ED₃₀ (%)	83,145	75,903	---	66,132	55,343
TMD₃₀ (min)	5,056	7,229	---	10,161	13,397

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCXXVIII -

IV.6.2.11.4) HUMEDAD RELATIVA 84%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	2,23	0,58	---	---	0,95	0,77	1,54	0,54
1	6,54	2,03	---	---	4,82	1,84	4,21	0,56
1,5	12,28	3,32	---	---	8,35	2,35	6,99	1,05
2	17,85	4,76	---	---	12,34	2,92	9,53	0,75
3	27,47	7,01	---	---	18,19	4,03	14,51	1,05
5	46,88	7,35	---	---	29,63	3,50	23,07	1,48
7	61,87	6,91	---	---	41,63	4,93	32,56	1,73
9	70,97	8,67	---	---	51,49	5,86	40,32	2,70
12	80,96	8,03	---	---	63,95	4,58	49,39	2,90
16	89,12	6,07	---	---	74,60	3,50	59,43	3,16
20	93,47	3,81	---	---	82,35	2,97	66,60	2,30
30	95,24	3,49	---	---	87,93	3,89	68,29	2,63

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCXXIX -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

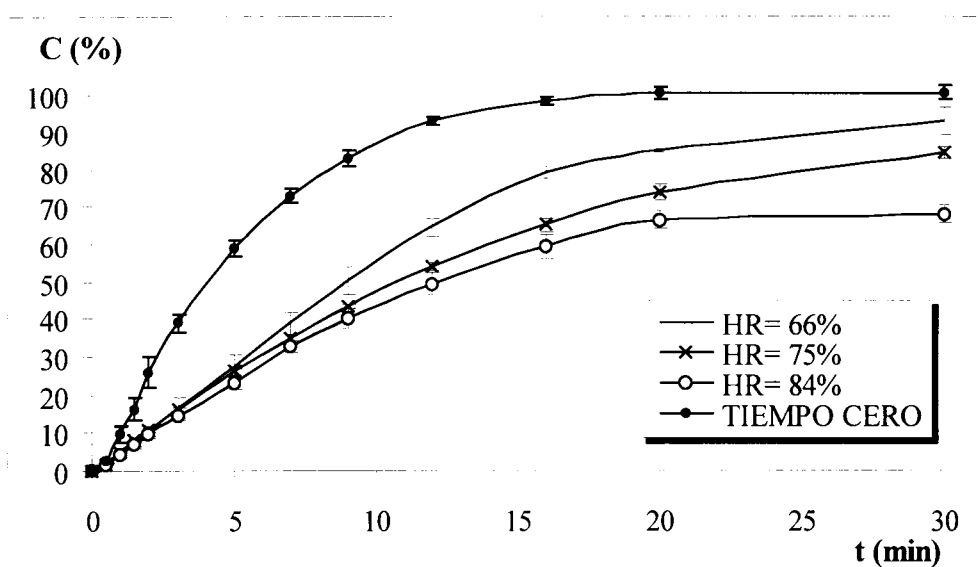
Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,96601	4,68054	---	-1,23269	-1,22218
Error estándar de a	0,02087	0,03660	---	0,01098	0,01890
Pendiente (b)	1,30612	-0,14527	---	1,13756	0,97472
Error estándar de b	0,02779	0,00423	---	0,01197	0,01735
Número de puntos	9	4	---	8	5
Coef. Correlación (r)	0,99842	0,99915	---	0,99967	0,99952
Coef. Determinación (r^2)	0,99684	0,99830	---	0,99934	0,99905
t_{50} (min)	4,147	5,290	---	8,784	12,319
t_{70} (min)	6,329	8,807	---	14,272	21,706
t_{80} (min)	7,904	11,598	---	18,421	29,236
T_d o $t_{63,2}$ (min)	5,490	----	---	12,123	17,942
Modelo cinético	Weibull	Orden 1	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	83,145	74,346	---	61,772	48,853
TMD ₃₀ (min)	5,056	7,696	---	11,468	15,344

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCXXX -

IV.6.2.11.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

En el siguiente gráfico se muestra la isoniazida eficaz liberada al medio de disolución al final del ensayo en función de la humedad relativa:



- Fig. 201 -

Aunque las diferencias en la cantidad de isoniazida eficaz al principio y al final del estudio realizado a un 66% de humedad relativa no son estadísticamente significativas, los perfiles de disolución obtenidos muestran un notable descenso en la capacidad de liberación de la misma como consecuencia de la inestabilidad física. Al aumentar la humedad a la que se exponen los comprimidos, la cantidad de isoniazida eficaz desciende hasta un 30% y por tanto, los perfiles de disolución obtenidos muestran notables diferencias con respecto a los obtenidos a tiempo cero.

IV.6.2.12. FÓRMULA H-3B

IV.6.2.12.1) ISONIAZIDA EFECTIVA

El porcentaje de isoniazida libre, esto es, no ligada a lactosa y por lo tanto capaz de ejercer su actividad terapéutica, con respecto a la cantidad inicialmente dosificada, es la siguiente:

t (días)	66% HR	75% HR	84% HR
0	103,07 (4,22)	103,07 (4,22)	103,07 (4,22)
33	101,93 (0,69)	101,14 (2,96)	99,52 (1,70)
61	99,02 (1,42)	93,92 (1,54)	89,94 (0,55)
117	95,00 (1,52)	87,11 (1,27)	83,12 (0,58)
258	90,11 (2,02)	71,86 (1,21)	38,25 (3,48)

Entre paréntesis se recoge la desviación estándar

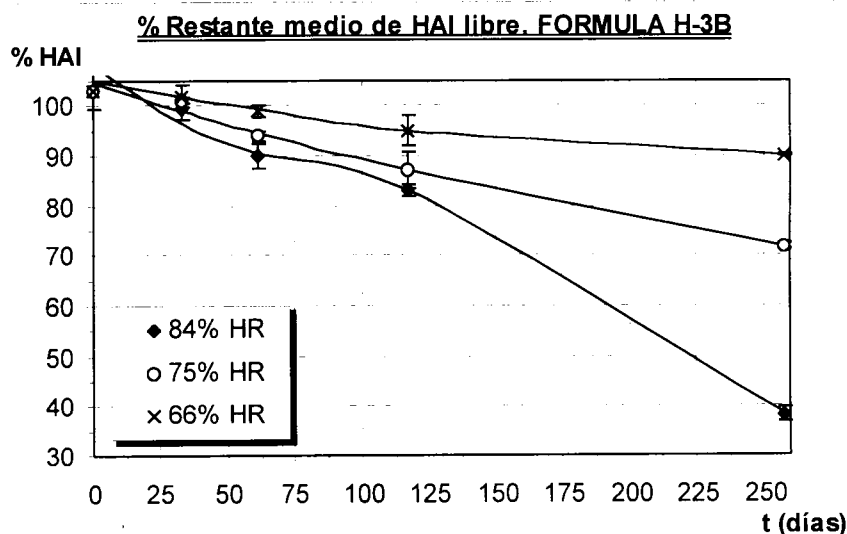
- Tabla CCCXXXI -

Los resultados obtenidos para cada humedad relativa se ajustaron a un polinomio de grado tres mediante el paquete de programas para el ajuste de curvas y análisis estadístico SIMFIT 5.0.

$y = p(1) + p(2)x + p(3)x^2 + p(4)x^3$				
HR (%)	p (1)	p (2)	p (3)	p (4)
66	105,2	-0,1099	1,98E-04	0
75	104,4	-0,1811	3,27E-04	-4,44E-07
84	108,4	-0,4527	3,11E-03	-9,32E-06

- Tabla CCCXXXII -

En el siguiente gráfico se representan los resultados obtenidos y su desviación estándar unidos entre sí por la curva extrapolada mediante ajuste polinómico.



- Fig. 202 -

IV.6.2.12.2) HUMEDAD RELATIVA 66%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
1	7,07	0,17	---	---	3,86	0,37	4,81	1,18
2	16,09	0,45	---	---	9,42	0,26	11,14	1,58
3	24,28	1,28	---	---	14,55	0,49	17,42	2,22
4	32,48	1,07	---	---	19,56	1,33	23,41	2,00
5	40,41	1,35	---	---	24,31	2,19	29,06	2,93
7	56,86	0,27	---	---	33,70	3,45	38,68	3,76
9	71,25	0,41	---	---	43,46	4,24	47,76	4,48
12	83,58	0,98	---	---	55,20	5,46	59,93	5,39
16	96,05	1,22	---	---	69,36	8,03	72,50	7,49
20	100,10	0,19	---	---	80,31	6,78	81,09	7,59
25	100,47	2,57	---	---	88,01	3,69	89,36	6,16
30	100,81	2,08	---	---	91,74	0,63	89,97	5,19

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCXXXIII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,25296	-1,28982	---	-1,48736	-1,30447
Error estándar de a	0,01550	0,03203	---	0,02437	0,00751
Pendiente (b)	1,28456	1,43970	---	1,29933	1,17353
Error estándar de b	0,01999	0,03538	---	0,02237	0,00690
Número de puntos	9	4	---	5	5
Coef. Correlación (r)	0,99915	0,99940	---	0,99956	0,99995
Coef. Determinación (r^2)	0,99831	0,99879	---	0,99911	0,99990
t_{50} (min)	7,104	6,100	---	10,525	9,461
t_{70} (min)	10,918	8,951	---	16,097	15,145
t_{80} (min)	13,686	10,951	---	20,127	19,395
T_d o $t_{63,2}$ (min)	9,449	7,869	---	13,954	12,930
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	71,532	77,130	---	58,710	61,118
TMD ₃₀ (min)	8,540	6,861	---	12,387	11,665

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCXXXIV -

IV.6.2.12.3) HUMEDAD RELATIVA 75%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
1	5,00	0,14	---	---	4,83	0,68	4,55	0,76
2	11,32	0,33	---	---	10,74	1,39	10,08	0,82
3	17,56	0,78	---	---	16,87	2,38	15,62	1,08
4	24,98	0,71	---	---	23,15	3,44	20,98	1,54
5	32,57	0,43	---	---	29,02	4,37	25,60	1,57
7	46,65	2,89	---	---	38,67	6,23	35,84	2,97
9	60,94	3,99	---	---	47,50	7,37	45,15	3,52
12	76,74	8,13	---	---	58,62	8,51	57,48	3,25
16	90,74	5,40	---	---	70,82	8,32	67,65	1,92
20	93,19	5,90	---	---	79,40	5,56	73,38	1,55
25	94,71	5,91	---	---	86,71	2,84	74,27	1,62
30	94,53	6,05	---	---	90,56	2,71	72,95	1,58

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCXXXV -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,25296	-1,49845	---	-1,26273	-1,31689
Error estándar de a	0,01550	0,03168	---	0,00764	0,01210
Pendiente (b)	1,28456	1,54748	---	1,12229	1,13473
Error estándar de b	0,01999	0,03258	---	0,00638	0,01436
Número de puntos	9	5	---	5	10
Coef. Correlación (r)	0,99915	0,99934	---	0,99995	0,99936
Coef. Determinación (r ²)	0,99831	0,99867	---	0,99990	0,99872
t ₅₀ (min)	7,104	7,336	---	9,623	10,477
t ₇₀ (min)	10,918	10,481	---	15,739	17,044
t ₈₀ (min)	13,686	12,644	---	20,384	22,012
T _d o t _{63,2} (min)	9,449	9,296	---	13,339	14,472
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	71,532	70,471	---	60,031	54,329
TMD ₃₀ (min)	8,540	8,859	---	11,991	13,701

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCXXXVI -

IV.6.2.12.4) HUMEDAD RELATIVA 84%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
1	5,69	1,79	---	---	8,17	1,73	5,23	0,82
2	14,14	3,07	---	---	15,89	1,92	24,53	3,56
3	21,75	3,74	---	---	22,69	2,77	36,85	2,11
4	29,35	4,06	---	---	29,54	3,47	40,52	1,43
5	36,49	4,98	---	---	35,66	3,27	41,78	0,85
7	50,96	5,90	---	---	47,60	4,20	42,25	1,06
9	62,60	7,25	---	---	58,71	5,47	41,74	1,20
12	78,10	4,81	---	---	72,96	5,60	42,01	1,24
16	90,36	2,78	---	---	80,29	3,68	42,63	0,61
20	95,07	2,18	---	---	83,78	1,35	42,63	0,61
25	97,43	2,78	---	---	84,06	0,34	42,63	0,61
30	97,43	2,78	---	---	84,26	0,82	42,63	0,61

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCXXXVII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

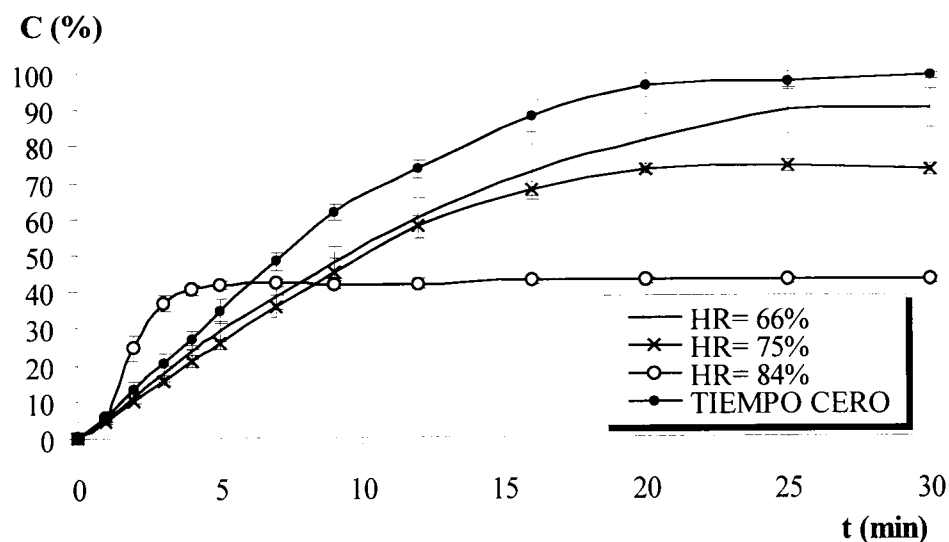
Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,25296	-1,37794	---	-1,09188	-1,14502
Error estándar de a	0,01550	0,03723	---	0,01514	0,13598
Pendiente (b)	1,28456	1,44703	---	1,08398	1,45056
Error estándar de b	0,01999	0,03616	---	0,01953	0,28119
Número de puntos	9	4	---	9	5
Coef. Correlación (r)	0,99915	0,99938	---	0,99887	0,94799
Coef. Determinación (r²)	0,99831	0,99875	---	0,99773	0,89869
t₅₀ (min)	7,104	6,954	---	7,252	4,782
t₇₀ (min)	10,918	10,185	---	12,068	6,997
t₈₀ (min)	13,686	12,447	---	15,774	8,548
T_d o t_{63,2} (min)	9,449	8,959	---	10,169	6,157
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED₃₀ (%)	71,532	72,579	---	65,208	39,593
TMD₃₀ (min)	8,540	8,226	---	10,438	18,122

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCXXXVIII -

IV.6.2.12.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

En el siguiente gráfico se muestra la isoniazida eficaz liberada al medio de disolución al final del ensayo en función de la humedad relativa:



- Fig. 203 -

En la formulación objeto de estudio se observa como al final del ensayo de estabilidad a una humedad relativa del 66%, la isoniazida eficaz que se administra es aproximadamente un 10% inferior a la dosificada inicialmente como consecuencia del proceso de formación de lactosil hidrazonas. Cuando la humedad es de un 75%, la isoniazida eficaz representa un 70% de la inicial, mientras que en presencia de un 84% de humedad, tan solo se estaría administrando un 40% de lo declarado. Esto se traduce en notables diferencias en los perfiles de disolución obtenidos al final del ensayo.

IV.6.2.13. FÓRMULA C-4A

IV.6.2.13.1) ISONIAZIDA EFECTIVA

El porcentaje de isoniazida libre, esto es, no ligada a lactosa y por lo tanto capaz de ejercer su actividad terapéutica, con respecto a la cantidad inicialmente dosificada, es la siguiente:

t (días)	66% HR	75% HR	84% HR
0	102,47 (4,56)	102,47 (4,56)	102,47 (4,56)
41	99,58 (1,81)	100,10 (0,69)	100,87 (1,21)
69	98,98 (3,22)	98,04 (2,98)	99,88 (2,94)
128	92,77 (1,26)	89,54 (4,84)	91,67 (2,63)
190	85,49 (2,83)	89,14 (1,19)	90,76 (1,19)

Entre paréntesis se recoge la desviación estándar

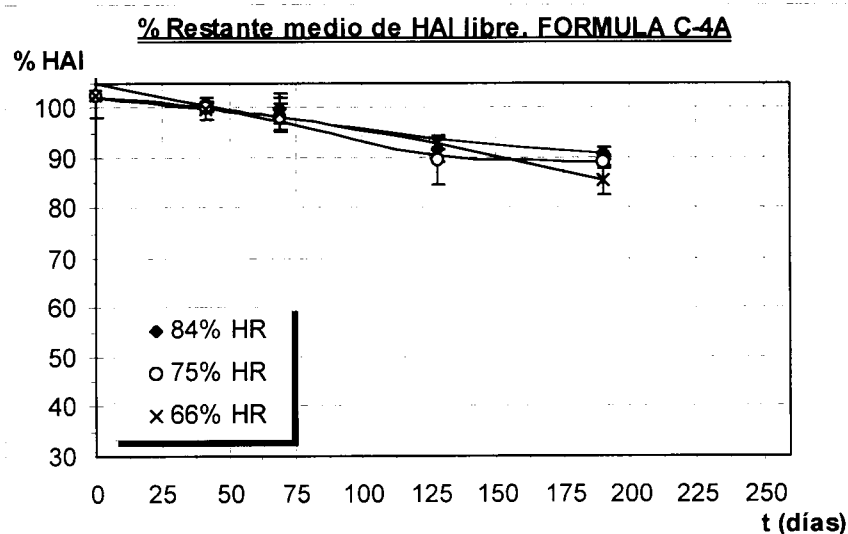
- Tabla CCCXXXIX -

Los resultados obtenidos para cada humedad relativa se ajustaron a un polinomio de grado tres mediante el paquete de programas para el ajuste de curvas y análisis estadístico SIMFIT 5.0.

$y = p(1) + p(2) x + p(3) x^2 + p(4) x^3$				
HR (%)	p (1)	p (2)	p (3)	p (4)
66	102,1	-0,0459	-1,79E-04	-2,14E-07
75	102,1	6,22E-03	-1,53E-03	6,02E-06
84	105,0	-0,1128	1,95E-04	0

- Tabla CCCXL -

En el siguiente gráfico se representan los resultados obtenidos y su desviación estándar unidos entre sí por la curva extrapolada mediante ajuste polinómico.



- Fig. 204 -

IV.6.2.13.2) HUMEDAD RELATIVA 66%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
1	6,67	0,68	---	---	5,55	0,52	5,38	0,32
2	13,54	1,10	---	---	11,87	1,26	11,47	1,02
3	20,49	1,49	---	---	17,45	1,09	16,42	1,18
4	27,56	1,71	---	---	22,85	1,13	21,84	2,25
6	38,54	2,54	---	---	32,16	0,50	30,92	2,20
8	49,76	1,33	---	---	40,06	1,23	40,05	1,74
10	57,77	1,90	---	---	47,88	1,51	47,40	3,18
12	66,15	2,23	---	---	55,09	1,10	53,78	2,47
16	78,59	2,32	---	---	66,03	0,06	63,60	3,37
20	85,58	2,62	---	---	74,26	1,04	72,03	3,65
25	91,85	1,77	---	---	81,97	2,18	76,43	3,04
30	96,29	1,37	---	---	88,32	0,66	77,84	3,36

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCXLI -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,25022	4,78339	---	4,65474	-1,17265
Error estándar de a	0,00302	0,03139	---	0,00546	0,01573
Pendiente (b)	1,30500	-0,10610	---	-0,07048	0,98069
Error estándar de b	0,00351	0,00226	---	0,00031	0,01366
Número de puntos	10	5	---	5	4
Coef. Correlación (r)	0,99997	0,99932	---	0,99997	0,99981
Coef. Determinación (r ²)	0,99994	0,99864	---	0,99994	0,99961
t ₅₀ (min)	6,856	8,213	---	10,538	10,800
t ₇₀ (min)	10,466	13,027	---	17,786	18,965
t ₈₀ (min)	13,073	16,849	---	23,539	25,497
T _d o t _{63,2} (min)	9,079	----	---	----	15,694
Modelo cinético	Weibull	Orden 1	---	Orden 1	Weibull
ED ₃₀ (%)	72,097	65,737	---	56,784	53,981
TMD ₃₀ (min)	8,371	10,279	---	12,965	13,806

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCXLII -

IV.6.2.13.3) HUMEDAD RELATIVA 75%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
1	6,75	1,78	---	---	5,81	1,27	5,60	0,52
2	12,47	2,04	---	---	11,80	2,50	11,05	1,19
3	18,40	2,90	---	---	17,73	4,09	16,00	1,46
4	24,21	4,09	---	---	22,47	5,28	20,81	2,19
6	34,27	4,73	---	---	31,09	5,85	30,48	3,38
8	42,94	5,20	---	---	38,57	5,78	37,10	4,20
10	51,65	4,47	---	---	45,48	5,38	44,02	3,53
12	59,02	4,40	---	---	52,72	4,60	51,90	4,05
16	72,91	5,54	---	---	65,81	4,73	63,34	3,48
20	80,37	4,47	---	---	73,08	4,55	70,09	2,44
25	88,16	4,75	---	---	81,65	3,44	77,68	2,98
30	90,24	4,24	---	---	85,78	4,27	80,88	3,88

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCXLIII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,25022	-1,31895	---	4,71423	-1,23468
Error estándar de a	0,00302	0,03047	---	0,03039	0,00968
Pendiente (b)	1,30500	1,18145	---	-0,07207	1,00632
Error estándar de b	0,00351	0,02754	---	0,00174	0,00987
Número de puntos	10	5	---	5	12
Coef. Correlación (r)	0,99997	0,99919	---	0,99913	0,99952
Coef. Determinación (r²)	0,99994	0,99837	---	0,99825	0,99904
t₅₀ (min)	6,856	9,586	---	11,131	11,715
t₇₀ (min)	10,466	15,298	---	18,219	20,278
t₈₀ (min)	13,073	19,558	---	23,845	27,058
T_d o t_{63,2} (min)	9,079	13,073	---	----	16,863
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Orden 1	Weibull
ED₃₀ (%)	72,097	60,946	---	55,742	53,406
TMD₃₀ (min)	8,371	11,716	---	13,277	13,978

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCXLIV-

IV.6.2.13.4) HUMEDAD RELATIVA 84%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
1	6,26	0,59	---	---	6,27	0,87	5,64	0,78
2	12,69	1,08	---	---	11,94	1,18	11,11	0,92
3	18,93	1,62	---	---	17,20	1,17	15,93	1,21
4	24,55	3,10	---	---	22,31	1,24	20,92	2,01
6	35,06	4,11	---	---	32,00	0,68	29,23	2,16
8	43,74	5,25	---	---	39,56	0,79	36,66	3,78
10	51,04	4,31	---	---	47,48	0,28	44,09	3,40
12	57,86	3,39	---	---	55,41	1,87	51,54	5,34
16	70,56	1,34	---	---	66,60	2,35	61,89	5,24
20	79,81	1,09	---	---	76,93	2,06	70,12	5,86
25	89,29	3,15	---	---	85,40	2,70	78,42	6,35
30	93,42	6,83	---	---	91,47	1,38	84,52	5,77

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCXLV -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

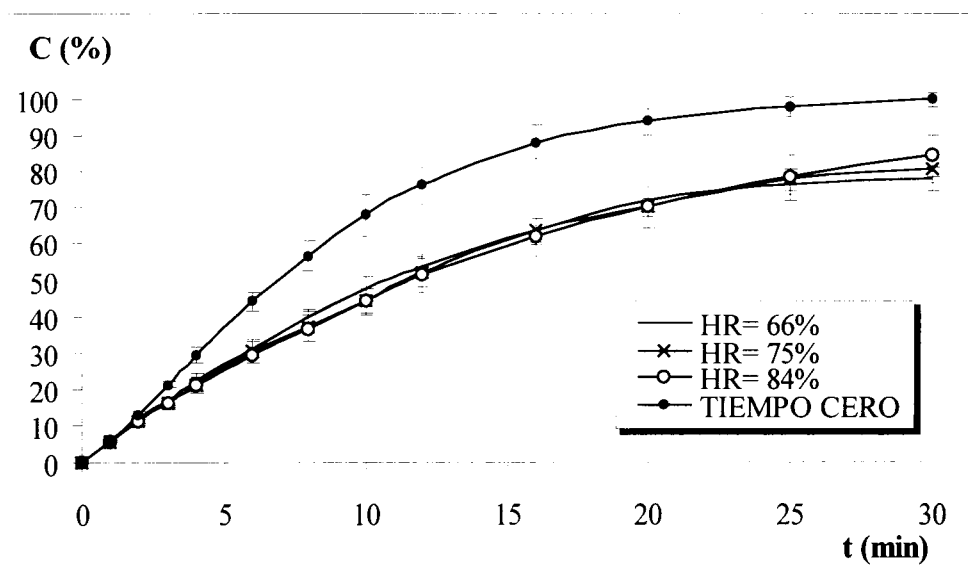
Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,25022	-1,19784	---	-1,37907	-1,24359
Error estándar de a	0,00302	0,01329	---	0,02640	0,00566
Pendiente (b)	1,30500	1,07445	---	1,18717	1,01830
Error estándar de b	0,00351	0,01440	---	0,02190	0,00577
Número de puntos	10	11	---	5	12
Coef. Correlación (r)	0,99997	0,99919	---	0,99949	0,99984
Coef. Determinación (r ²)	0,99994	0,99839	---	0,99898	0,99968
t ₅₀ (min)	6,856	9,262	---	10,655	11,612
t ₇₀ (min)	10,466	15,484	---	16,965	19,971
t ₈₀ (min)	13,073	20,286	---	21,664	26,558
T _d o t _{63,2} (min)	9,079	13,027	---	14,509	16,643
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	72,097	60,978	---	58,047	53,504
TMD ₃₀ (min)	8,371	11,706	---	12,586	13,949

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCXLVI -

IV.6.2.13.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

En el siguiente gráfico se muestra la isoniazida eficaz liberada al medio de disolución al final del ensayo en función de la humedad relativa:



- Fig. 205 -

En la fórmula C-4A se observa como en presencia de humedad, independientemente de la proporción ensayada, se produce un descenso paulatino de la cantidad de isoniazida eficaz a lo largo del ensayo. Este fenómeno se traduce, considerando los perfiles de disolución obtenidos y los parámetros calculados a partir de éstos, en descensos significativos en la velocidad de liberación del principio activo por parte de la formulación y reducciones notables de la ED₃₀.

IV.6.2.14. FÓRMULA C-4B

IV.6.2.14.1) ISONIAZIDA EFECTIVA

El porcentaje de isoniazida libre, esto es, no ligada a lactosa y por lo tanto capaz de ejercer su actividad terapéutica, con respecto a la cantidad inicialmente dosificada, es la siguiente:

t (días)	66% HR	75% HR	84% HR
0	101,30 (1,52)	101,30 (1,52)	101,30 (1,52)
41	98,90 (1,23)	101,21 (1,61)	101,29 (5,49)
69	94,64 (4,79)	97,96 (1,99)	100,22 (2,11)
128	92,38 (0,20)	88,73 (1,38)	92,30 (2,85)
190	83,96 (2,91)	88,26 (0,95)	91,36 (1,73)

Entre paréntesis se recoge la desviación estándar

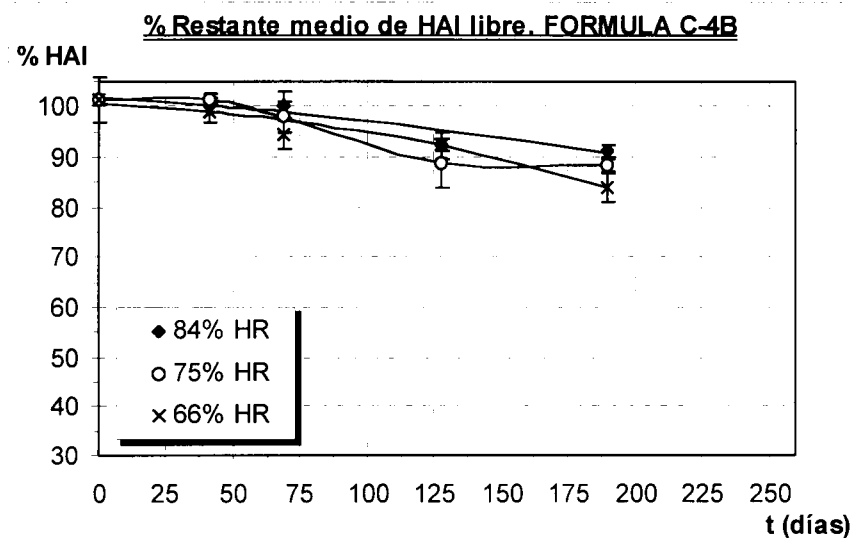
- Tabla CCCXLVII -

Los resultados obtenidos para cada humedad relativa se ajustaron a un polinomio de grado tres mediante el paquete de programas para el ajuste de curvas y análisis estadístico SIMFIT 5.0.

$y = p(1) + p(2) x + p(3) x^2 + p(4) x^3$				
HR (%)	p (1)	p (2)	p (3)	p (4)
66	100,4	-0,0325	-1,32E-04	-7,84E-07
75	101,3	0,1015	-2,93E-03	1,07E-05
84	101,6	-0,0327	-1,21E-04	0

- Tabla CCCXLVIII -

En el siguiente gráfico se representan los resultados obtenidos y su desviación estándar unidos entre sí por la curva extrapolada mediante ajuste polinómico.



- Fig. 206 -

IV.6.2.14.2) HUMEDAD RELATIVA 66%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
1	6,86	0,93	---	---	6,11	0,20	5,69	0,78
1,5	11,85	0,97	---	---	10,80	0,92	9,38	1,31
2	16,18	1,76	---	---	14,53	0,36	13,19	1,75
2,5	20,89	0,96	---	---	18,48	0,47	17,20	2,05
3	25,13	0,93	---	---	22,09	0,26	20,66	2,52
4	34,16	0,68	---	---	30,00	1,34	27,54	2,48
5	43,21	1,99	---	---	37,88	1,76	33,49	3,78
6	50,64	1,51	---	---	45,58	3,37	39,62	3,91
8	64,75	2,02	---	---	59,28	3,55	53,16	5,53
12	91,03	4,40	---	---	82,06	2,94	74,40	6,11
20	96,11	4,20	---	---	89,96	2,65	80,39	5,15
30	98,17	1,94	---	---	92,04	0,92	83,37	3,15

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCXLIX -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,60467	-1,24943	---	-1,18490	-1,20262
Error estándar de a	0,01272	0,03546	---	0,00815	0,00921
Pendiente (b)	1,49063	1,41780	---	1,24311	1,17566
Error estándar de b	0,02888	0,03950	---	0,01274	0,01366
Número de puntos	7	4	---	10	9
Coef. Correlación (r)	0,99906	0,99922	---	0,99958	0,99953
Coef. Determinación (r ²)	0,99813	0,99845	---	0,99916	0,99906
t ₅₀ (min)	1,990	5,875	---	6,685	7,719
t ₇₀ (min)	2,882	8,672	---	10,424	12,345
t ₈₀ (min)	3,502	10,642	---	13,165	15,802
T _d o t _{63,2} (min)	2,545	7,608	---	8,978	10,542
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	92,638	75,557	---	69,621	62,636
TMD ₃₀ (min)	2,209	7,333	---	9,114	11,209

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCL -

IV.6.2.14.3) HUMEDAD RELATIVA 75%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
1	6,88	0,26	---	---	7,98	1,87	7,62	1,59
1,5	11,63	1,14	---	---	12,07	3,16	12,52	1,84
2	15,64	1,20	---	---	16,51	3,99	16,01	1,76
2,5	19,83	1,48	---	---	20,32	4,17	19,66	1,88
3	23,98	1,87	---	---	23,70	4,22	23,34	2,65
4	32,52	2,67	---	---	31,42	5,54	29,76	2,30
5	41,55	2,75	---	---	39,03	6,10	36,79	2,57
6	50,46	3,86	---	---	46,61	7,23	43,55	3,02
8	64,78	4,49	---	---	58,33	6,64	55,21	2,83
12	87,78	4,78	---	---	78,39	6,08	75,45	2,60
20	92,08	4,33	---	---	81,69	7,17	83,34	3,47
30	92,42	4,19	---	---	82,79	6,74	83,76	2,80

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCLI -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,60467	4,94732	---	-1,06198	-1,07636
Error estándar de a	0,01272	0,01109	---	0,02177	0,01213
Pendiente (b)	1,49063	-0,17436	---	1,05899	1,05347
Error estándar de b	0,02888	0,00124	---	0,03002	0,01672
Número de puntos	7	4	---	11	11
Coef. Correlación (r)	0,99906	0,99995	---	0,99640	0,99887
Coef. Determinación (r ²)	0,99813	0,99990	---	0,99282	0,99774
t ₅₀ (min)	1,990	5,938	---	7,121	7,424
t ₇₀ (min)	2,882	8,867	---	11,994	12,539
t ₈₀ (min)	3,502	11,193	---	15,776	16,516
T _d o t _{63,2} (min)	2,545	----	---	10,065	10,513
Modelo cinético	Weibull	Orden 1	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	92,638	72,701	---	65,323	64,608
TMD ₃₀ (min)	2,209	8,190	---	10,403	10,618

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCLII -

IV.6.2.14.4) HUMEDAD RELATIVA 84%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
1	10,59	1,96	---	---	8,00	0,76	11,69	1,40
1,5	16,23	1,99	---	---	13,30	1,60	18,29	0,92
2	21,45	0,93	---	---	18,06	0,63	23,58	0,72
2,5	26,57	1,13	---	---	22,32	1,29	28,99	1,01
3	31,11	2,11	---	---	26,25	1,02	34,60	2,29
4	41,60	3,44	---	---	34,32	2,68	43,08	4,58
5	51,06	4,30	---	---	41,05	2,93	51,94	5,37
6	59,04	5,47	---	---	47,13	4,84	59,86	6,12
8	72,85	4,97	---	---	57,49	4,51	72,37	5,15
12	89,73	2,81	---	---	70,70	5,94	87,55	2,54
20	92,15	3,30	---	---	77,07	3,65	89,83	1,96
30	92,23	1,44	---	---	80,55	2,13	89,98	2,67

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCLIII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

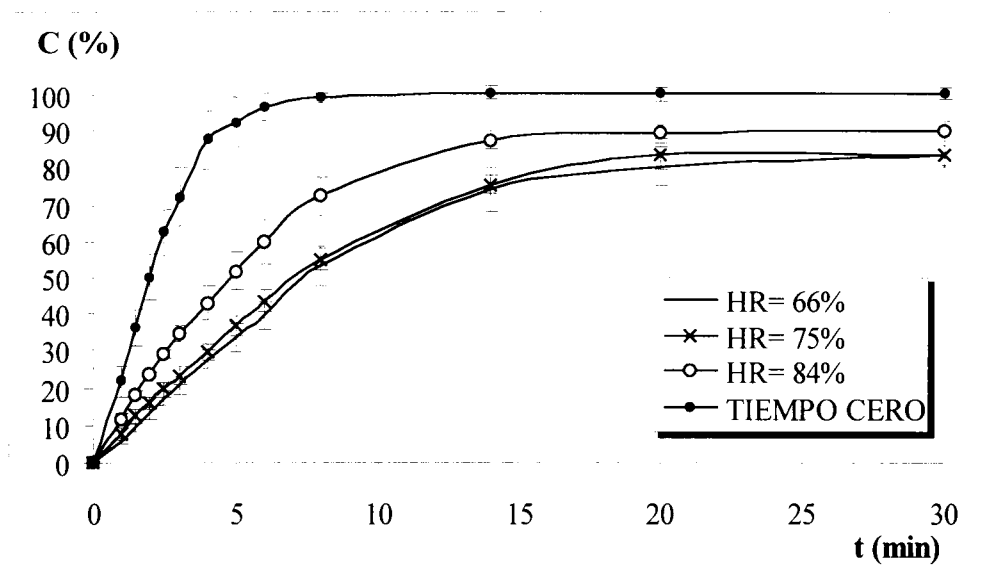
Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,60467	-0,96225	---	-0,82816	-0,89300
Error estándar de a	0,01272	0,00920	---	0,06436	0,00940
Pendiente (b)	1,49063	1,16254	---	0,81137	1,08138
Error estándar de b	0,02888	0,01438	---	0,07170	0,01470
Número de puntos	7	10	---	4	10
Coef. Correlación (r)	0,99906	0,99939	---	0,99228	0,99926
Coef. Determinación (r²)	0,99813	0,99878	---	0,98462	0,99852
t₅₀ (min)	1,990	4,907	---	6,676	4,771
t₇₀ (min)	2,882	7,890	---	13,184	7,950
t₈₀ (min)	3,502	10,127	---	18,855	10,397
T_d o t_{63,2} (min)	2,545	6,725	---	10,488	6,696
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED₃₀ (%)	92,638	75,757	---	62,400	74,612
TMD₃₀ (min)	2,209	7,273	---	11,280	7,616

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCLIV -

IV.6.2.14.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

En el siguiente gráfico se muestra la isoniazida eficaz liberada al medio de disolución al final del ensayo en función de la humedad relativa:



- Fig. 207 -

Según la cantidad de isoniazida eficaz, se observa un descenso en torno al 10% de la misma en presencia de 75% u 84% de humedad relativa; este porcentaje se incrementa en la condición menos drástica hasta un 15%. Sin embargo, la evaluación comparada de los perfiles de disolución obtenidos demuestra como la capacidad de liberación de isoniazida eficaz es similar en los comprimidos expuestos a una humedad del 66% o 75% y como aquellos sometidos a la humedad más elevada presentan una mayor liberación de isoniazida eficaz. En las tres condiciones estudiadas se observa un descenso en la velocidad de liberación del principio activo.

IV.6.2.15. FÓRMULA H-4A

IV.6.2.15.1) ISONIAZIDA EFECTIVA

El porcentaje de isoniazida libre, esto es, no ligada a lactosa y por lo tanto capaz de ejercer su actividad terapéutica, con respecto a la cantidad inicialmente dosificada, es la siguiente:

t (días)	66% HR	75% HR	84% HR
0	104,48 (2,01)	104,48 (2,01)	104,48 (2,01)
41	99,01 (1,10)	104,39 (2,04)	101,12 (1,47)
69	97,57 (1,77)	99,51 (2,97)	99,68 (1,43)
128	91,90 (4,00)	90,29 (4,75)	90,82 (0,39)
190	83,15 (1,85)	86,11 (1,51)	89,37 (0,20)

Entre paréntesis se recoge la desviación estándar

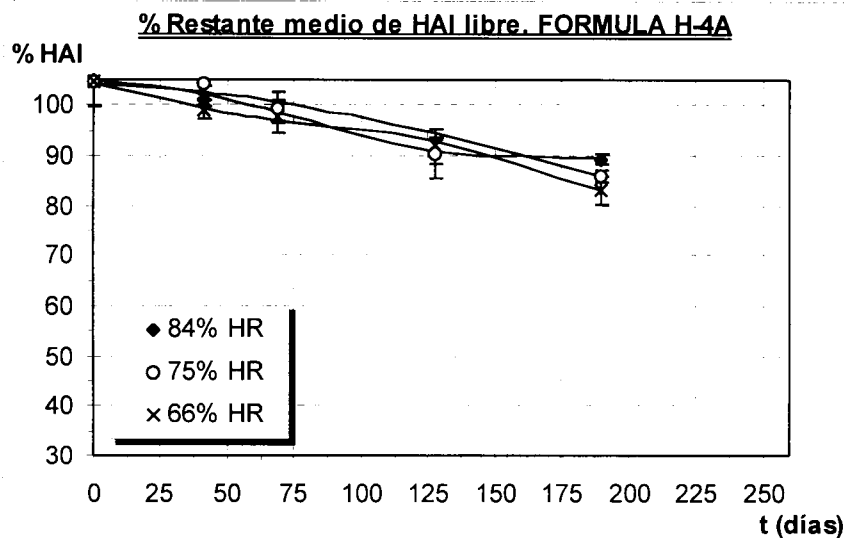
- Tabla CCCLV -

Los resultados obtenidos para cada humedad relativa se ajustaron a un polinomio de grado tres mediante el paquete de programas para el ajuste de curvas y análisis estadístico SIMFIT 5.0.

$y = p(1) + p(2) x + p(3) x^2 + p(4) x^3$				
HR (%)	p (1)	p (2)	p (3)	p (4)
66	104,3	-0,1688	1,26E-03	-5,07E-06
75	105,2	-0,0484	-2,79E-04	0
84	104,1	0,0134	-1,81E-03	7,02E-06

- Tabla CCCLVI -

En el siguiente gráfico se representan los resultados obtenidos y su desviación estándar unidos entre sí por la curva extrapolada mediante ajuste polinómico.



- Fig. 208 -

IV.6.2.15.2) HUMEDAD RELATIVA 66%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
2	15,84	2,13	---	---	14,48	0,78	15,07	0,51
4	30,81	3,21	---	---	28,73	1,55	30,49	0,82
6	43,86	4,37	---	---	41,71	3,14	44,66	1,50
8	54,71	4,58	---	---	50,67	3,07	55,82	2,30
10	63,84	4,69	---	---	59,00	4,23	63,73	2,30
12	72,50	4,94	---	---	66,65	5,20	71,40	2,51
14	78,69	4,48	---	---	70,37	5,11	75,37	3,54
16	83,70	4,16	---	---	73,65	4,69	78,28	2,65
20	89,48	2,96	---	---	78,57	4,25	81,04	1,79
30	95,49	2,35	---	---	86,52	2,13	84,08	0,67
40	97,62	2,58	---	---	90,82	1,24	85,33	0,95
50	97,92	2,94	---	---	91,14	1,92	85,72	2,62

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCLVII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,11381	-1,11065	---	-1,10113	-1,11242
Error estándar de a	0,01882	0,00901	---	0,02180	0,01759
Pendiente (b)	1,13164	1,12784	---	1,04301	1,11798
Error estándar de b	0,01937	0,00927	---	0,02364	0,02011
Número de puntos	9	9	---	8	7
Coef. Correlación (r)	0,99898	0,99976	---	0,99846	0,99919
Coef. Determinación (r²)	0,99795	0,99953	---	0,99693	0,99838
t₅₀ (min)	6,976	6,976	---	8,000	7,123
t₇₀ (min)	11,363	11,383	---	13,584	11,672
t₈₀ (min)	14,685	14,724	---	17,942	15,132
T_d o t_{63,2} (min)	9,644	9,655	---	11,369	9,886
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED₃₀ (%)	69,674	69,181	---	62,224	64,520
TMD₃₀ (min)	9,098	9,246	---	11,333	10,644

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCLVIII -

IV.6.2.15.3) HUMEDAD RELATIVA 75%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
2	17,54	1,23	---	---	12,77	0,73	10,70	0,83
4	34,27	2,07	---	---	26,45	2,48	21,71	1,78
6	48,71	3,49	---	---	38,17	3,67	30,27	2,99
8	61,27	4,11	---	---	47,96	4,31	38,13	3,77
10	70,88	4,96	---	---	56,46	5,02	44,24	2,53
12	78,27	5,29	---	---	62,23	5,03	49,94	3,04
14	84,54	3,93	---	---	67,48	4,80	55,05	4,23
16	88,02	3,07	---	---	72,04	4,34	60,40	2,57
20	93,31	1,65	---	---	78,84	4,64	67,15	1,79
30	97,75	0,66	---	---	84,53	2,61	77,53	1,64
40	98,98	0,23	---	---	86,58	1,79	82,94	1,62
50	99,55	0,51	---	---	89,48	1,35	85,04	1,43

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCLIX -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,11381	-1,11279	---	4,61663	-1,20000
Error estándar de a	0,01882	0,01023	---	0,01289	0,02140
Pendiente (b)	1,13164	1,20481	---	-0,08156	0,95770
Error estándar de b	0,01937	0,01034	---	0,00128	0,02071
Número de puntos	9	5	---	8	10
Coef. Correlación (r)	0,99898	0,99989	---	0,99927	0,99813
Coef. Determinación (r²)	0,99795	0,99978	---	0,99853	0,99627
t₅₀ (min)	6,976	6,187	---	8,639	12,212
t₇₀ (min)	11,363	9,784	---	14,902	21,736
t₈₀ (min)	14,685	12,450	---	19,873	29,431
T_d o t_{63,2} (min)	9,644	8,387	---	----	17,906
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED₃₀ (%)	69,674	73,231	---	60,458	51,300
TMD₃₀ (min)	9,098	8,031	---	11,863	14,610

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCLX -

IV.6.2.15.4) HUMEDAD RELATIVA 84%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
2	14,06	0,86	---	---	12,09	1,32	16,25	1,19
4	28,14	1,41	---	---	23,81	1,59	28,42	0,25
6	40,05	2,04	---	---	34,73	3,49	39,15	1,46
8	50,56	2,49	---	---	44,97	4,07	48,63	4,17
10	60,14	3,87	---	---	54,00	4,04	56,87	3,21
12	67,38	3,89	---	---	61,11	4,23	65,71	4,64
14	74,35	4,93	---	---	67,13	5,28	70,22	2,98
16	80,24	5,51	---	---	70,99	5,43	74,92	1,16
20	86,35	4,42	---	---	77,74	5,19	79,82	2,63
30	92,77	1,38	---	---	84,82	3,37	87,68	1,91
40	97,01	1,32	---	---	86,59	2,53	89,29	1,86
50	98,46	2,13	---	---	87,18	1,67	91,37	0,72

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCLXI -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

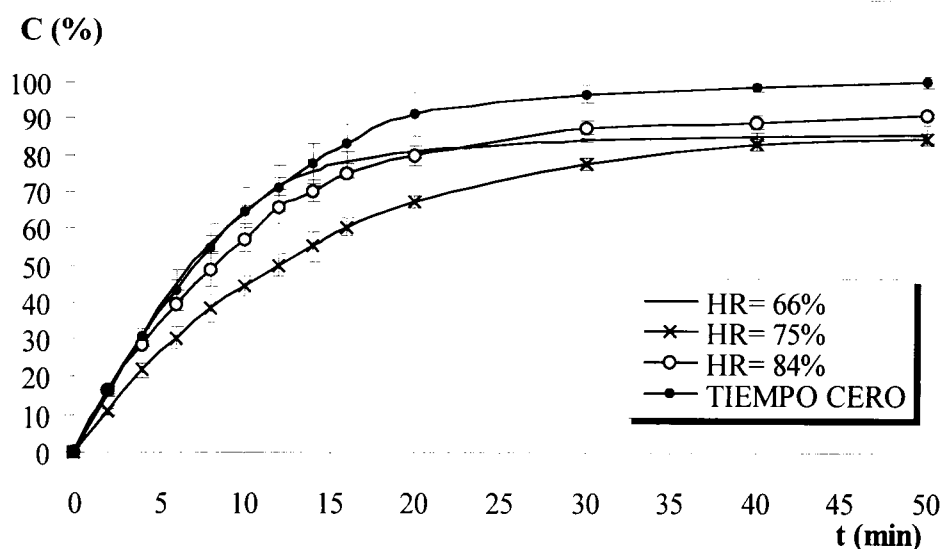
Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,11381	-1,18555	---	-1,22509	-1,05910
Error estándar de a	0,01882	0,01869	---	0,00961	0,01690
Pendiente (b)	1,13164	1,14839	---	1,10581	0,98708
Error estándar de b	0,01937	0,01743	---	0,01042	0,01740
Número de puntos	9	7	---	8	9
Coef. Correlación (r)	0,99898	0,99942	---	0,99973	0,99891
Coef. Determinación (r ²)	0,99795	0,99885	---	0,99947	0,99783
t ₅₀ (min)	6,976	7,830	---	9,203	8,160
t ₇₀ (min)	11,363	12,664	---	15,162	14,277
t ₈₀ (min)	14,685	16,305	---	19,714	19,158
T _d o t _{63,2} (min)	9,644	10,773	---	12,819	11,829
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	69,674	65,946	---	59,231	62,414
TMD ₃₀ (min)	9,098	10,216	---	12,231	11,276

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCLXII -

IV.6.2.15.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

En el siguiente gráfico se muestra la isoniazida eficaz liberada al medio de disolución al final del ensayo en función de la humedad relativa:



- Fig. 209 -

Los resultados de la cantidad de isoniazida eficaz muestran un descenso de alrededor de un 15 en los comprimidos expuestos a un 66% o un 75% de humedad relativa. Se observa un descenso de tan solo un 10% en presencia de un 84%. Considerando los perfiles de disolución obtenidos, la capacidad de liberación de isoniazida eficaz es similar en los comprimidos sometidos a una humedad del 66% o del 84% mientras que en la condición intermedia, aparece un retardo estadísticamente significativo en la misma. La ED_{30} calculada al final del ensayo en presencia de un 66% o un 84% de humedad es muy similar a la obtenida a tiempo cero.

IV.6.2.16. FÓRMULA H-4B

IV.6.2.16.1) ISONIAZIDA EFECTIVA

El porcentaje de isoniazida libre, esto es, no ligada a lactosa y por lo tanto capaz de ejercer su actividad terapéutica, con respecto a la cantidad inicialmente dosificada, es la siguiente:

t (días)	66% HR	75% HR	84% HR
0	100,78 (3,15)	100,78 (3,15)	100,78 (3,15)
41	101,06 (1,98)	101,80 (1,46)	101,88 (2,50)
69	96,02 (1,38)	99,90 (3,09)	98,26 (1,61)
128	89,34 (0,81)	89,76 (1,68)	88,37 (1,33)
190	83,02 (1,95)	88,05 (4,07)	88,36 (3,42)

Entre paréntesis se recoge la desviación estándar

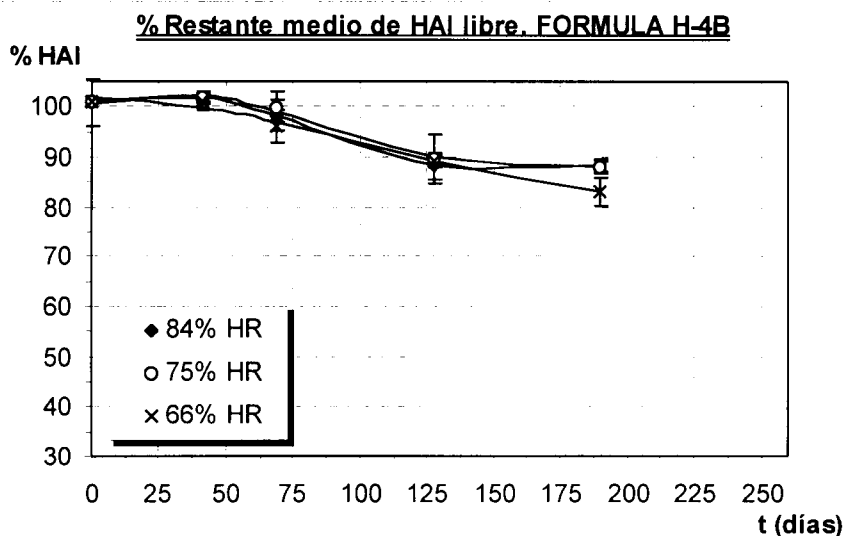
- Tabla CCCLXIII -

Los resultados obtenidos para cada humedad relativa se ajustaron a un polinomio de grado tres mediante el paquete de programas para el ajuste de curvas y análisis estadístico SIMFIT 5.0.

	$y = p(1) + p(2)x + p(3)x^2 + p(4)x^3$			
HR (%)	p (1)	p (2)	p (3)	p (4)
66	101,6	-0,0060	-0,001171	3,64E-06
75	100,6	0,1463	-0,003202	1,10E-05
84	100,8	0,1477	-0,003549	1,28E-05

- Tabla CCCLXIV -

En el siguiente gráfico se representan los resultados obtenidos y su desviación estándar unidos entre sí por la curva extrapolada mediante ajuste polinómico.



- Fig. 210 -

IV.6.2.16.2) HUMEDAD RELATIVA 66%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
1	7,76	1,57	---	---	7,81	0,79	6,54	0,69
2	17,38	3,08	---	---	20,38	2,34	16,88	1,74
3	28,07	4,71	---	---	32,80	3,77	25,63	2,77
4	36,66	5,68	---	---	44,18	2,99	34,69	3,65
5	46,75	7,10	---	---	54,83	4,46	42,67	5,03
6	54,38	7,90	---	---	64,80	3,96	50,84	5,41
8	67,46	8,70	---	---	77,94	2,74	60,17	5,06
10	78,52	7,36	---	---	83,13	2,34	67,52	4,47
12	84,91	6,69	---	---	86,17	0,77	72,34	3,62
16	93,49	2,77	---	---	87,65	1,08	80,31	1,98
20	96,89	0,77	---	---	88,58	1,45	82,01	1,46
30	97,05	0,42	---	---	90,39	3,03	83,37	1,38

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCLXV -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,06138	-1,09672	---	-1,02469	-0,86352
Error estándar de a	0,01472	0,00522	---	0,02675	0,03750
Pendiente (b)	1,40964	1,27484	---	1,31172	0,90272
Error estándar de b	0,01927	0,00718	---	0,03735	0,03908
Número de puntos	6	9	---	7	6
Coef. Correlación (r)	0,99963	0,99989	---	0,99798	0,99627
Coef. Determinación (r ²)	0,99925	0,99978	---	0,99596	0,99256
t ₅₀ (min)	4,365	5,438	---	4,569	6,029
t ₇₀ (min)	6,458	8,385	---	6,960	11,114
t ₈₀ (min)	7,935	10,529	---	8,684	15,329
T _d o t _{63,2} (min)	5,662	7,249	---	6,042	9,048
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	82,855	76,744	---	75,350	66,239
TMD ₃₀ (min)	5,144	6,977	---	7,395	10,128

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCLXVI -

IV.6.2.16.3) HUMEDAD RELATIVA 75%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
1	7,83	2,22	---	---	5,36	0,58	5,50	0,90
2	17,72	3,56	---	---	14,37	1,69	12,86	2,01
3	27,67	5,22	---	---	21,88	1,66	20,12	2,98
4	37,24	6,10	---	---	30,65	2,56	26,75	3,78
5	46,09	6,63	---	---	37,92	2,17	33,71	4,45
6	54,88	6,06	---	---	45,07	1,84	40,36	5,15
8	69,63	3,60	---	---	59,18	2,63	53,00	6,17
10	78,47	3,43	---	---	69,08	1,10	63,38	5,54
12	86,19	3,33	---	---	76,28	1,51	71,25	4,77
16	95,44	3,13	---	---	85,34	3,81	79,64	3,44
20	96,09	2,54	---	---	89,03	2,89	84,03	2,03
30	96,57	2,03	---	---	90,09	2,98	87,92	1,55

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCLXVII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,06138	-1,09729	---	-1,22189	-1,22117
Error estándar de a	0,01472	0,00623	---	0,01613	0,01981
Pendiente (b)	1,40964	1,28550	---	1,28132	1,19082
Error estándar de b	0,01927	0,00857	---	0,02048	0,02338
Número de puntos	6	9	---	10	11
Coef. Correlación (r)	0,99963	0,99984	---	0,99898	0,99827
Coef. Determinación (r ²)	0,99925	0,99969	---	0,99796	0,99654
t ₅₀ (min)	4,365	5,367	---	6,751	7,795
t ₇₀ (min)	6,458	8,247	---	10,388	12,393
t ₈₀ (min)	7,935	10,336	---	13,029	15,814
T _d o t _{63,2} (min)	5,662	7,138	---	8,987	10,605
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	82,855	77,029	---	69,273	65,078
TMD ₃₀ (min)	5,144	6,891	---	9,218	10,477

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCLXVIII -

IV.6.2.16.4) HUMEDAD RELATIVA 84%

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	---	---	0,00	0,00	0,00	0,00
1	7,52	0,48	---	---	5,15	1,42	4,28	0,21
2	16,53	1,30	---	---	13,87	3,47	11,20	0,55
3	24,19	1,93	---	---	21,93	4,95	18,14	1,11
4	33,16	2,46	---	---	29,84	6,95	24,94	1,40
5	41,44	3,37	---	---	37,31	7,28	32,19	1,94
6	49,71	4,47	---	---	44,96	8,78	38,97	2,47
8	64,06	4,63	---	---	56,06	8,55	50,58	3,26
10	75,47	6,24	---	---	66,63	7,66	61,41	3,69
12	83,60	5,32	---	---	73,59	3,95	69,78	3,01
16	92,98	3,25	---	---	81,98	1,25	79,17	2,04
20	97,62	1,41	---	---	85,08	1,37	82,15	2,17
30	97,68	1,46	---	---	86,07	1,90	84,17	2,17

Media \pm Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCLXIX -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

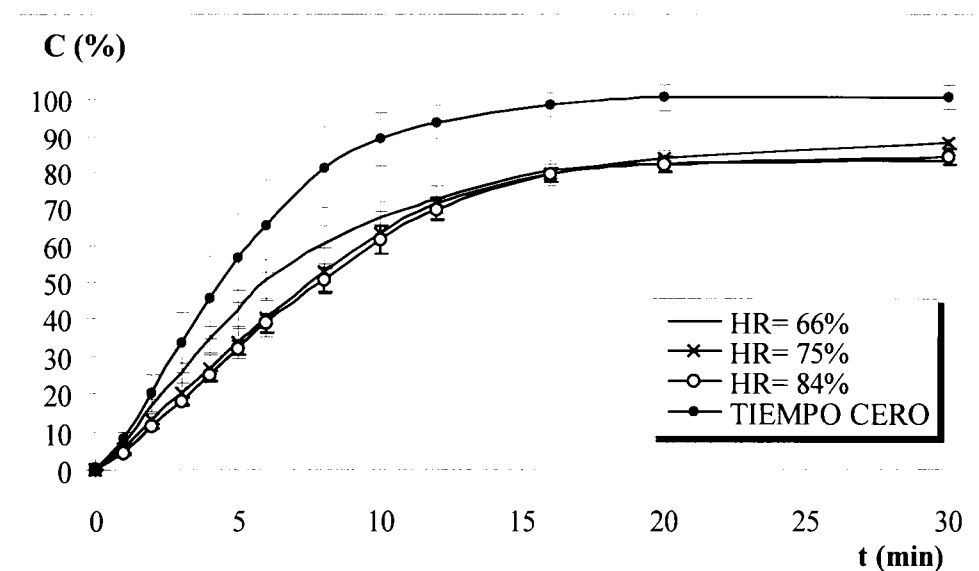
Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-1,06138	-1,25100	---	-1,22375	-1,30768
Error estándar de a	0,01472	0,00519	---	0,02188	0,02699
Pendiente (b)	1,40964	1,39774	---	1,25463	1,25569
Error estándar de b	0,01927	0,00548	---	0,02778	0,03185
Número de puntos	6	4	---	10	11
Coef. Correlación (r)	0,99963	0,99998	---	0,99805	0,99712
Coef. Determinación (r^2)	0,99925	0,99997	---	0,99609	0,99424
t_{50} (min)	4,365	6,041	---	7,055	8,216
t_{70} (min)	6,458	8,968	---	10,956	12,753
t_{80} (min)	7,935	11,038	---	13,807	16,069
T_d o $t_{63,2}$ (min)	5,662	7,853	---	9,449	11,000
Modelo cinético	Weibull	Weibull	---	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	82,855	75,698	---	66,518	63,170
TMD ₃₀ (min)	5,144	7,291	---	10,045	11,049

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCLXX -

IV.6.2.16.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

En el siguiente gráfico se muestra la isoniazida eficaz liberada al medio de disolución al final del ensayo en función de la humedad relativa:



- Fig. 211 -

La cantidad de isoniazida efectiva es entre un 10% a un 15% inferior al final del ensayo, siendo las diferencias entre las tres condiciones evaluadas mínimas. Considerando los perfiles de disolución obtenidos, se aprecia un descenso tanto en la velocidad como en la cantidad de isoniazida eficaz liberada al medio muy similar, aunque en la evolución de la cantidad de isoniazida eficaz a lo largo del ensayo ha de tenerse en cuenta la gran variabilidad del perfil obtenido a tiempo cero.

IV.6.2.17.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE RESULTADOS

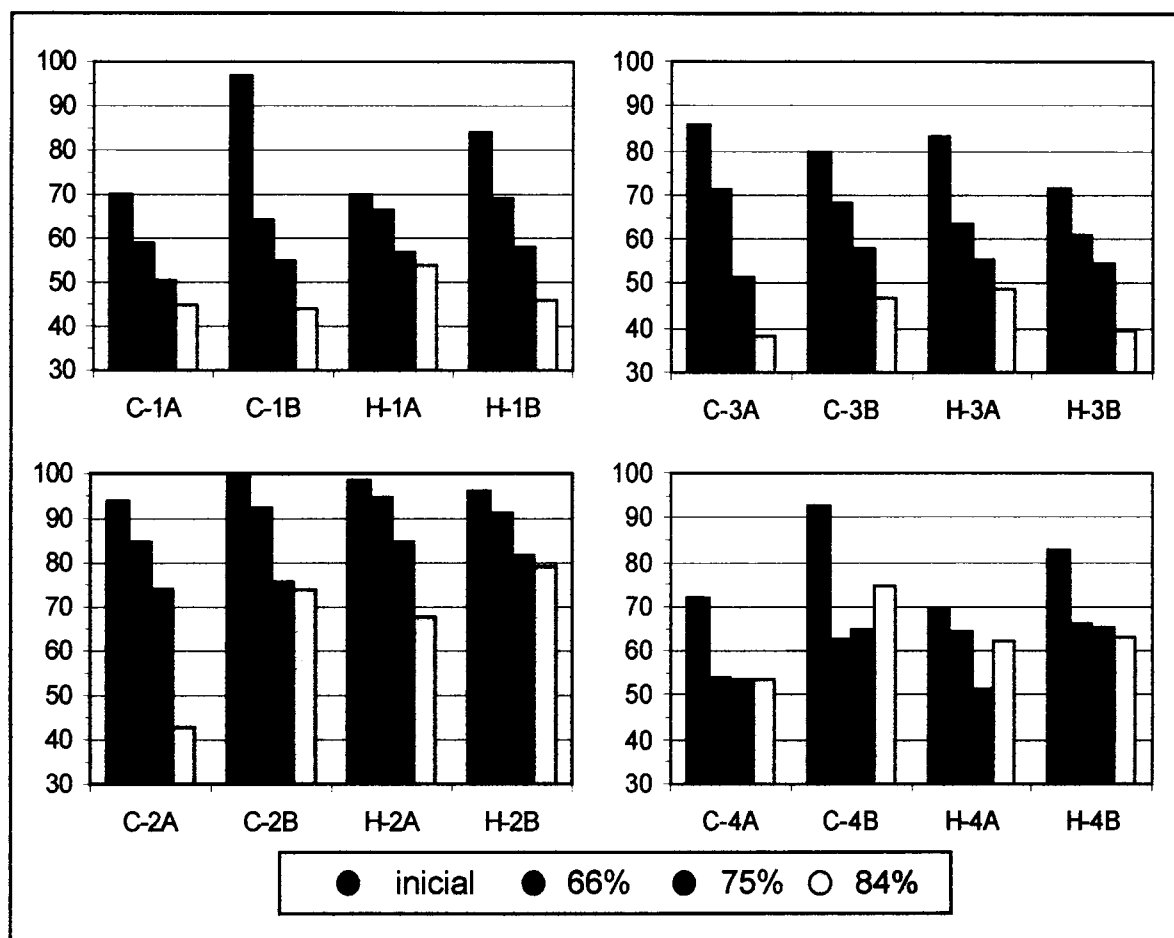
***ESTABILIDAD QUÍMICA:
FORMACIÓN DE HIDRAZONAS***

IV.6.2.17.1) INTRODUCCIÓN

El objetivo del presente capítulo es estudiar desde un punto de vista comparativo en las diferentes formulaciones desarrolladas la influencia de las condiciones de reposición sobre la capacidad de liberación de la isoniazida al final del ensayo de estabilidad, considerando la estabilidad física y química conjuntamente.

IV.6.2.17.2) EVOLUCIÓN DE LA EFICACIA DE DISOLUCIÓN

En el siguiente gráfico se representa la ED₃₀ (%) al final del estudio de estabilidad en las tres condiciones ensayadas en comparación con el resultado inicial:



- Fig. 212 -

Fórmulas 1: En estas formulaciones se observa una clara relación entre la humedad relativa de reposición y la reducción en la ED₃₀, así, cuanto mayor es la humedad, más drástico es el proceso de degradación. Tomando como referencia el valor obtenido a tiempo cero para cada una de las formulaciones, se aprecia que en las formulaciones B las diferencias son mucho más acusadas que en las A, especialmente en las fórmulas de compresión directa. Es de destacar que frente a una humedad relativa del 84% los valores

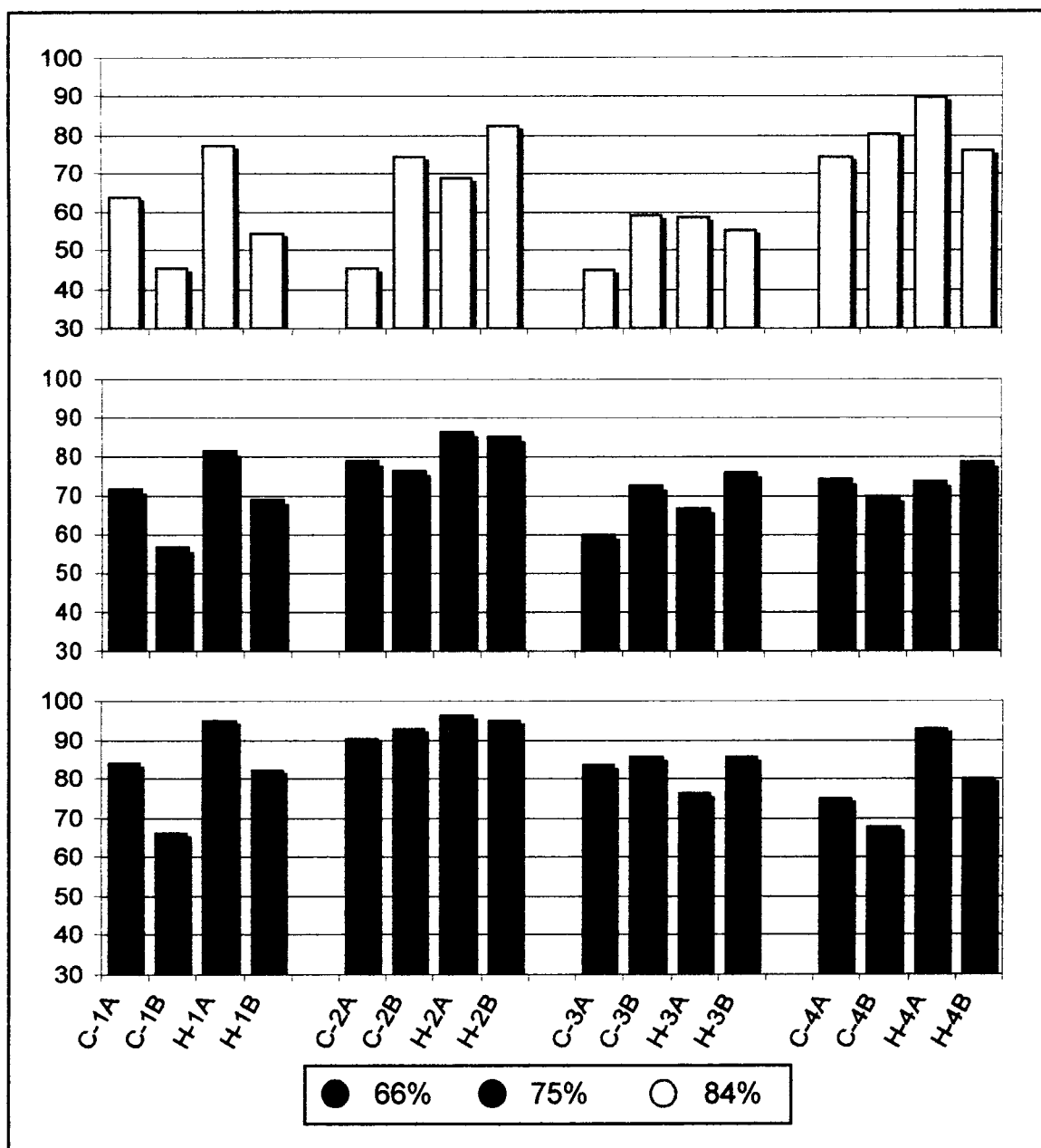
en dicho parámetro descienden notablemente en todas las formulaciones y en todas de manera muy similar, siendo la formulación H-1A la que se mantiene más estable.

Fórmulas 2: En estas formulaciones, que se caracterizan por una elevada ED_{30} inicial, también se aprecia claramente la relación entre humedad relativa y disminución en dicho parámetro. Es destacable, el hecho que formulaciones de idéntica composición pero diferente proceso de elaboración poseen, especialmente en la condición más drástica ensayada, diferencias tan acusadas en la ED_{30} . Por otra parte, la incorporación del agente superdisgregante se traduce en incrementos notables de la cantidad de isoniazida eficaz liberada en comparación con aquellas formulaciones que no incorporan dicho excipiente. Por lo tanto, se seleccionarían las formulaciones H como las más adecuadas.

Fórmulas 3: Como en las otras formulaciones elaboradas con lactosa o derivados, aquí también se observa que cuanto mayor es la humedad relativa ensayada menor es la ED_{30} , siendo este proceso especialmente acusado en la fórmula C-3A. Cuando la humedad de reposición ensayada es de un 66%, las formulaciones de compresión directa presentan mayores valores de ED_{30} que sus homólogas de granulación húmeda, si bien parten de valores iniciales superiores. En la condición más drástica ensayada, las fórmulas más estables son la H-3A y la C-3B.

Fórmulas 4: En estas formulaciones cuyo excipiente principal es el manitol, se observa un descenso similar de la ED_{30} en las tres condiciones ensayadas, si bien, se aprecian ciertas diferencias en las formulaciones C-4B y H-4A. En las formulaciones de compresión directa, la incorporación del agente disgregante mejora la eficacia de disolución en todas las condiciones, mientras que en sus homólogas de granulación húmeda no aparecen diferencias significativas. Se seleccionaría la fórmula C-4B como la más adecuada en función de dicho parámetro.

Asignándole a la ED_{30} inicial en cada formulación el valor de 100%, las ED_{30} obtenidas en cada una de las condiciones ensayadas al final del estudio de estabilidad serían las siguientes:

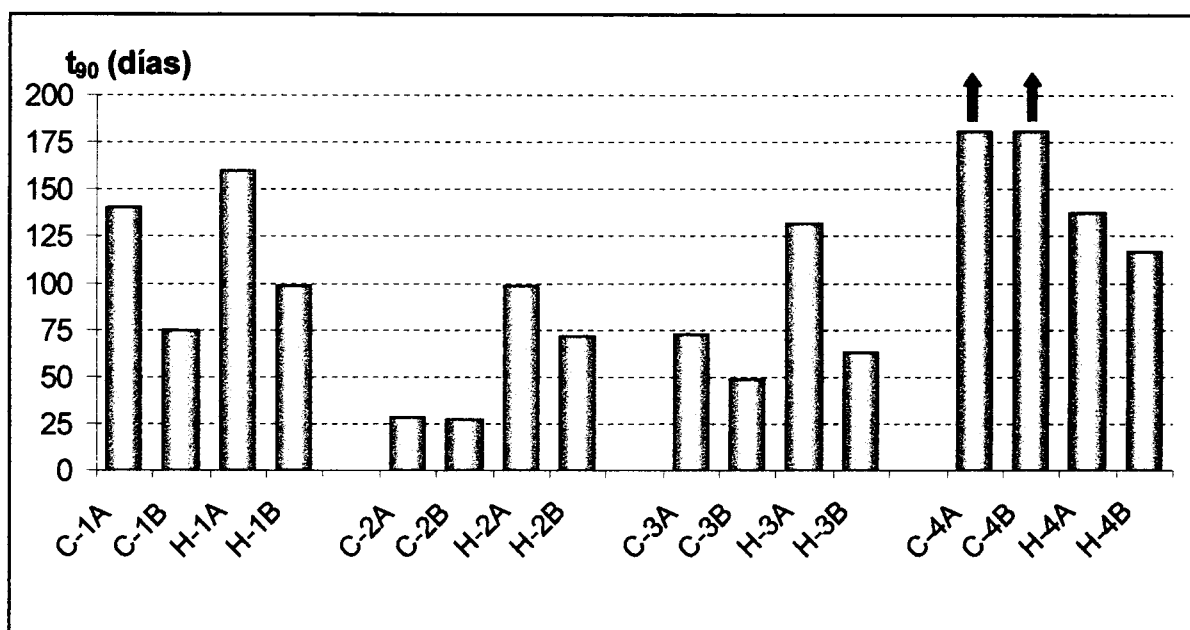


- Fig. 213 -

A la vista del anterior gráfico las formulaciones 2 y 4 son las que presentan una mayor estabilidad en las tres condiciones ensayadas destacando la estabilidad alcanzada con las formulaciones elaboradas con manitol en las condiciones más drásticas. Por otro lado, las formulaciones que demuestran mayores reducciones de este parámetro son aquellas elaboradas con lactosa coganulada con povidona. El efecto del agente disgregante es función de la naturaleza del diluyente seleccionado, siendo especialmente significativa su inclusión en las formulaciones que incorporan lactosa recubierta con celulosa microcristalina. En todas las formulaciones ensayadas y en las tres situaciones estudiadas se observa que las formulas elaboradas mediante granulación húmeda presentan una mayor estabilidad que sus homologas obtenidas por compresión directa.

IV.6.2.17.3) EVOLUCIÓN DEL t_{90}

En el siguiente gráfico se representa el t_{90} (días) para cada una de las formulaciones estudiadas en la condición más drástica de las ensayadas, esto es, 25° C y 84 % de humedad relativa que es aquella en donde mejor se aprecian las diferencias obtenidas. Con flechas se indican aquellos tiempos que exceden los días de ensayo y que por tanto no se pueden precisar en un resultado determinado.



- Fig. 214 -

A la vista del gráfico anterior, se reafirman los comentarios realizados sobre la eficacia de disolución destacando como formulaciones más estables las elaboradas con manitol como diluyente. Las fórmulas 4 serían por tanto, las mejores candidatas para ser adecuadas a escala industrial.

IV.7.

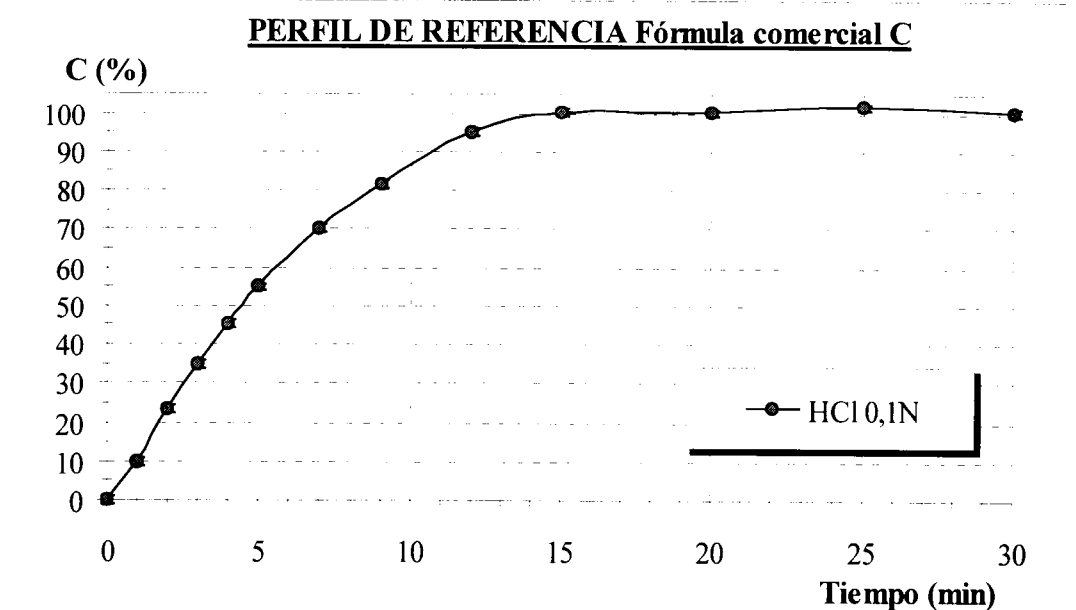
ESTUDIO COMPARATIVO CON FORMULACIONES COMERCIALES

IV.7.1.

INTERACCIÓN IN VITRO CON ANTIÁCIDOS COMERCIALES

IV.7.1.1. FÓRMULA COMERCIAL C

IV.7.1.1.1) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN HCl 0,1N.



- Fig. 215 -

pH del medio: 0,93

- **AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS**

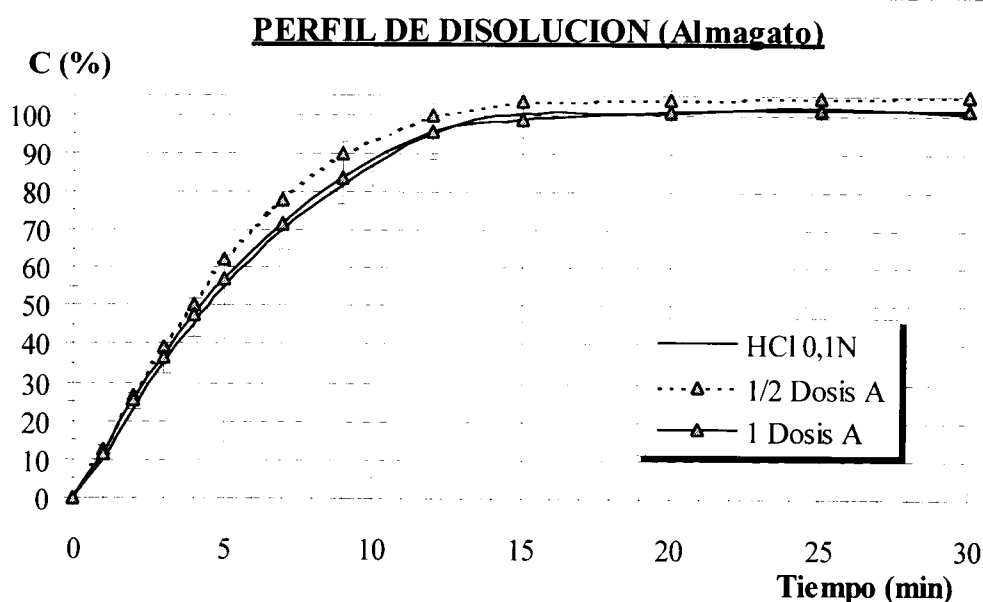
En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir del perfil de referencia:

Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	17,56294	4,75166	-0,96625
Error estándar de a	3,42801	0,03669	0,00662
Pendiente (b)	7,25662	-0,19750	1,24666
Error estándar de b	0,52429	0,00714	0,01048
Número de puntos	4	7	7
Coef. Correlación (r)	0,99482	0,99675	0,99982
Coef. Determinación (r ²)	0,98967	0,99351	0,99965
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	5,958

- Tabla CCCLXXI -

Considerando los resultados expuestos en la tabla anterior, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados, es la de Weibull.

IV.7.1.1.2) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “A”



- Fig. 216 -

pH del medio
1 Dosis: 4,52
½ Dosis: 1,63

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

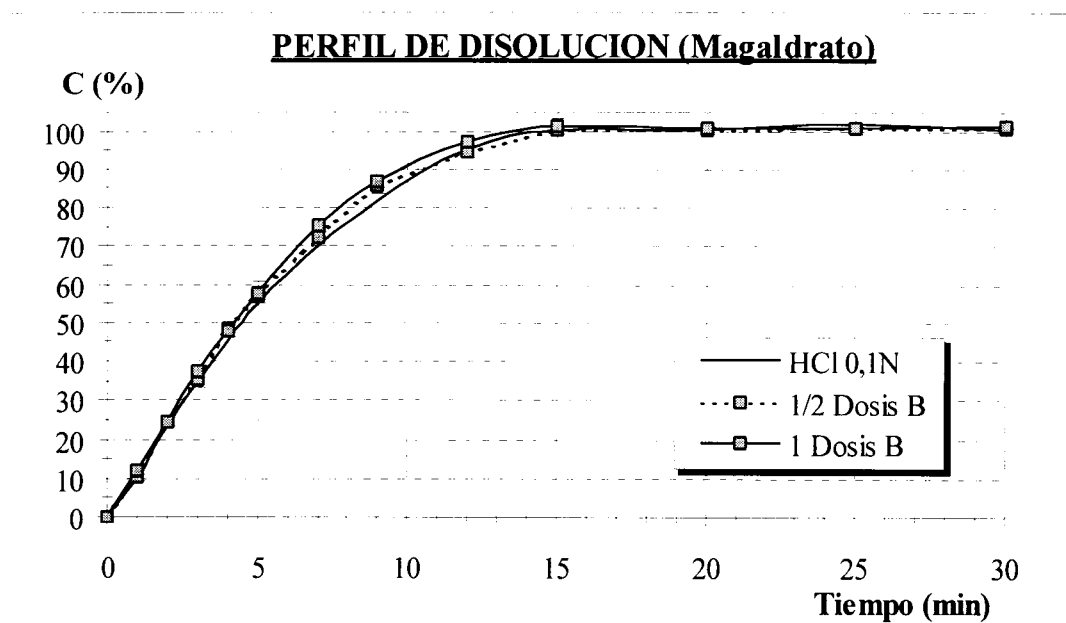
Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “A”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	16,7490	5,07355	-0,93140	20,0405	4,91044	-0,95755
Error estándar de a	4,09165	0,11492	0,02709	3,00217	0,07018	0,02389
Pendiente (b)	8,39991	-0,29602	1,32456	7,16875	-0,23062	1,26388
Error estándar de b	0,68194	0,01915	0,03970	0,45916	0,01073	0,03037
Número de puntos	5	5	6	4	4	4
Coef. Correlación (r)	0,99026	0,99378	0,99821	0,99592	0,99784	0,99942
Coef. Determinación (r ²)	0,98061	0,98760	0,99642	0,99186	0,99569	0,99885
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	5,049	----	----	5,723

- Tabla CCCLXXII -

En presencia de una y media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull.

IV.7.1.1.3) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “B”



pH del medio
1 Dosis: 4,20
½ Dosis: 3,10

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “B”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	10,6367	4,94184	-0,95890	10,6836	5,08326	-1,03393
Error estándar de a	3,09982	0,08983	0,01322	3,27778	0,07397	0,02084
Pendiente (b)	8,65228	-0,24463	1,28463	8,85005	-0,27355	1,39836
Error estándar de b	0,55976	0,01497	0,02093	0,59190	0,01131	0,02648
Número de puntos	6	5	7	6	4	4
Coef. Correlación (r)	0,99173	0,99443	0,99934	0,99117	0,99829	0,99964
Coef. Determinación (r ²)	0,98353	0,98889	0,99867	0,98242	0,99659	0,99928
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	5,578	----	----	5,488

- Tabla CCCLXXIII -

En presencia de una y media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull.

IV.7.1.1.4) TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la siguiente tabla se recogen los tiempos extrapolados para obtener una cantidad de principio activo cedido del 50, 70 y 80% respectivamente. Dichos tiempos han sido calculados para los tres modelos cinéticos evaluados, aunque en la presente tabla sólo se recogen los determinados según la cinética de mejor ajuste. En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) ambos a los 30 minutos:

PARÁMETRO	HCl 0,1N	ANTIÁCIDO "A"		ANTIÁCIDO "B"	
		½ DOSIS	1 DOSIS	½ DOSIS	1 DOSIS
t ₅₀ (min)	4,440	3,828	4,282	4,193	4,222
t ₇₀ (min)	6,914	5,808	6,628	6,445	6,267
t ₈₀ (min)	8,727	7,231	8,340	8,078	7,712
AJUSTE	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	82,837	87,298	83,458	83,500	84,458
TMD ₃₀ (min)	5,149	3,811	4,963	4,950	4,663

- Tabla CCCLXXIV -

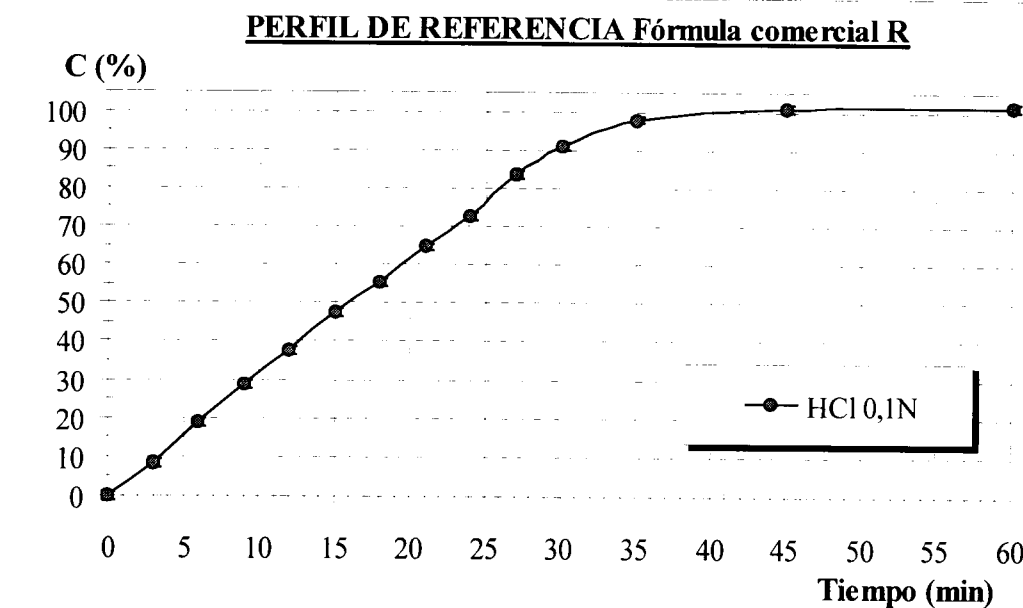
IV.7.1.1.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

La disolución de isoniazida en HCl 0,1N se realiza de manera completa en 15 minutos con un t₈₀ próximo a los 9 minutos y ED₃₀ de un 83%, es decir, se produce una liberación inicial elevada.

La presencia en el medio de los antiácidos evaluados, no afecta a la capacidad de liberación del principio activo desde el comprimido, pudiéndose administrar concomitantemente ambos medicamentos.

IV.7.1.2. FÓRMULA COMERCIAL R

IV.7.1.2.1) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN HCl 0,1N.



- Fig. 218 -

pH del medio: 0,90

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

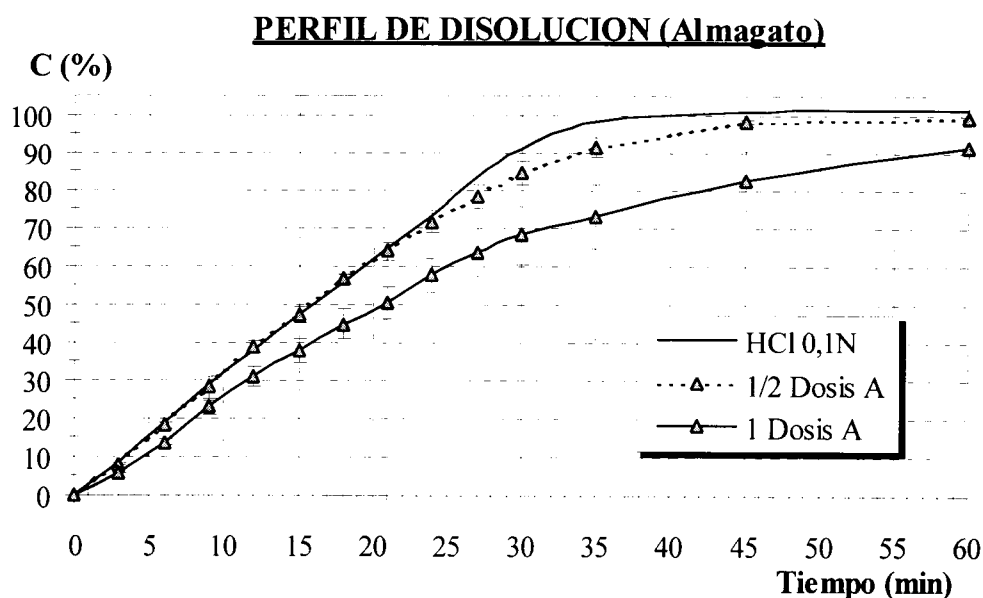
En la siguiente tabla se recogen los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir del perfil de referencia:

Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	1,46307	4,94856	-1,71879
Error estándar de a	0,58732	0,12498	0,05166
Pendiente (b)	3,00563	-0,07097	1,32324
Error estándar de b	0,02997	0,00699	0,04556
Número de puntos	9	8	9
Coef. Correlación (r)	0,99965	0,97209	0,99588
Coef. Determinación (r^2)	0,99930	0,94496	0,99177
T_d o $t_{63,2}$ (min)	----	----	19,903

- Tabla CCCLXXV -

Considerando los resultados expuestos en la tabla anterior, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados, es la de orden 0.

IV.7.1.2.2) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “A”



- Fig. 219 -

pH del medio
1 Dosis: 4,52
½ Dosis: 1,63

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

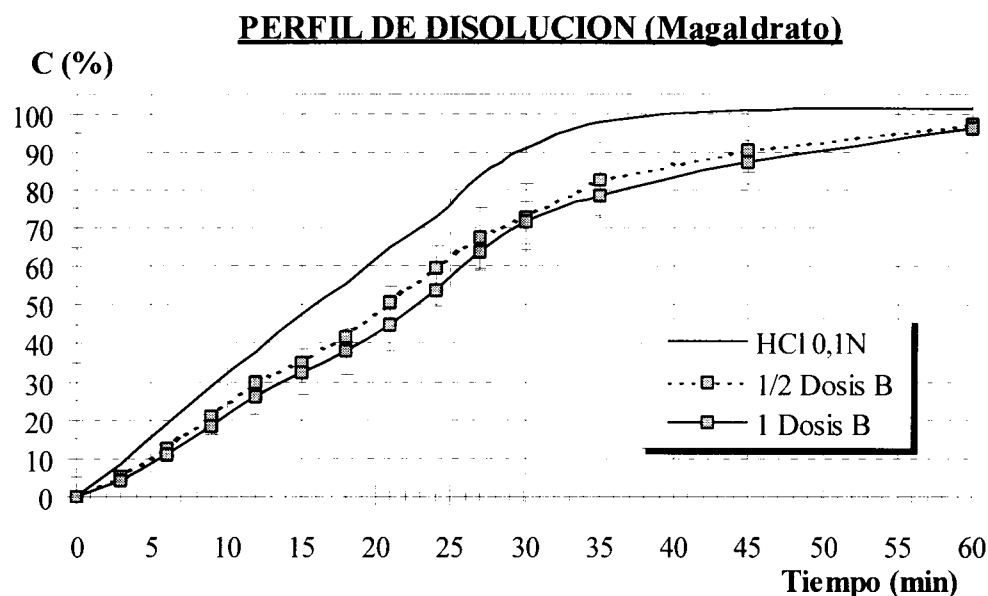
Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “A”		½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro		Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)		9,56141	5,09230	-1,73319	20,1042	4,76676	-1,70843
Error estándar de a		1,60590	0,09966	0,02590	4,13803	0,01748	0,01870
Pendiente (b)		2,54426	-0,07512	1,32911	1,35736	-0,04283	1,18372
Error estándar de b		0,07353	0,00456	0,02209	0,13543	0,00057	0,01347
Número de puntos		7	7	10	11	11	11
Coef. Correlación (r)		0,99792	0,99090	0,99890	0,95801	0,99920	0,99942
Coef. Determinación (r²)		0,99584	0,98188	0,99780	0,91778	0,99840	0,99884
T_d o t_{63,2} (min)		----	----	20,139	----	----	27,751

- Tabla CCCLXXVI -

En presencia de una y media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull.

IV.7.1.2.3) VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN PRESENCIA DEL ANTIÁCIDO “B”



pH del medio
1 Dosis: 4,21
½ Dosis: 3,10

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Los principales parámetros que caracterizan los ajustes cinéticos calculados a partir de los perfiles anteriores son los siguientes:

ANTIÁCIDO “B”	½ Dosis			1 Dosis		
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull	Orden 0	Orden 1	Weibull
Ordenada en origen (a)	-1,03998	5,36186	-2,45813	8,68790	5,23974	-2,08598
Error estándar de a	0,78593	0,07348	0,03300	7,13841	0,06829	0,03484
Pendiente (b)	2,45306	-0,07003	1,74700	1,88227	-0,06069	1,45030
Error estándar de b	0,03975	0,00278	0,02349	0,23947	0,00229	0,02676
Número de puntos	12	6	6	7	7	13
Coef. Correlación (r)	0,99869	0,99687	0,99964	0,96184	0,99646	0,99813
Coef. Determinación	0,99738	0,99374	0,99928	0,92513	0,99293	0,99627
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	25,530	----	----	27,435

- Tabla CCCLXXVII -

En presencia de una y media dosis de antiácido, la cinética que mejor se ajusta a los resultados de disolución estudiados es la de Weibull.

IV.7.1.2.4) TIEMPOS EXTRAPOLADOS Y PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la siguiente tabla se recogen los tiempos extrapolados para obtener una cantidad de principio activo cedido del 50, 70 y 80% respectivamente. Dichos tiempos han sido calculados para los tres modelos cinéticos evaluados, aunque en la presente tabla sólo se recogen los determinados según la cinética de mejor ajuste. En la misma tabla se representan los parámetros amodelísticos eficacia de disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) ambos a los 30 minutos:

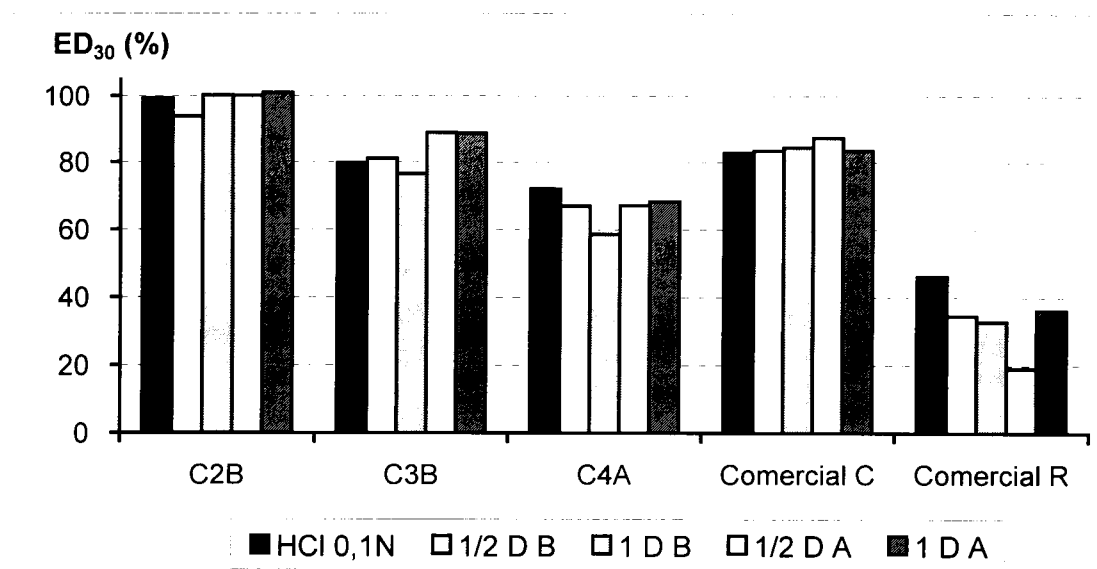
PARÁMETRO	HCl 0,1N	ANTIÁCIDO "A"		ANTIÁCIDO "B"	
		½ DOSIS	1 DOSIS	½ DOSIS	1 DOSIS
t ₅₀ (min)	16,149	15,285	20,361	20,699	21,309
t ₇₀ (min)	22,803	23,157	32,463	28,392	31,181
t ₈₀ (min)	26,130	28,809	41,484	33,524	38,090
AJUSTE	Orden 0	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	46,299	45,315	36,213	34,593	32,808
TMD ₃₀ (min)	16,110	16,405	19,136	19,622	20,157

- Tabla CCCLXXVIII -

IV.7.1.2.5) COMENTARIO DE RESULTADOS

Formulación que necesita más de 35 minutos para conseguir una disolución del principio activo del 100% lo que se traduce en un t₈₀ de casi 30 minutos y una ED₃₀ inferior al 50%. Cuando se incorpora al medio de referencia media dosis del antiácido A, el comportamiento con respecto al perfil de referencia no varía. Sin embargo, la presencia de una dosis de ambos antiácidos, así como media dosis de magaldrato, produce incrementos notables en todos los tiempos extrapolados y reducciones de la ED₃₀ de hasta un 30%. Es en presencia de una dosis de cualquiera de los antiácidos ensayados, donde se produce mayor interacción, aunque debido a que las desviaciones estándar de los resultados individuales son elevadas en ambos casos, no se puede diferenciar entre ambos perfiles de manera estadísticamente significativa.

En la siguiente gráfica se representan las eficacias de disolución a los treinta minutos de las formulaciones más idóneas desarrolladas, en comparación con las dos fórmulas comerciales en las diferentes situaciones de estudio:



- Fig. 221 -

Como puede apreciarse, todas las formulaciones propuestas poseen mayores valores de ED_{30} que la formulación comercial R, siendo destacable el grado de afectación de la misma especialmente en presencia de media dosis de almagato. Con respecto a la formulación comercial C se observa un comportamiento similar a la fórmula C-3B y ligeramente superior a la fórmula C-4A. Sin embargo, el diseño propuesto con la inclusión de la lactosa recubierta de celulosa como diluyente y la presencia de disgregante (fórmula C-2B), muestra valores muy superiores.

IV.7.2.

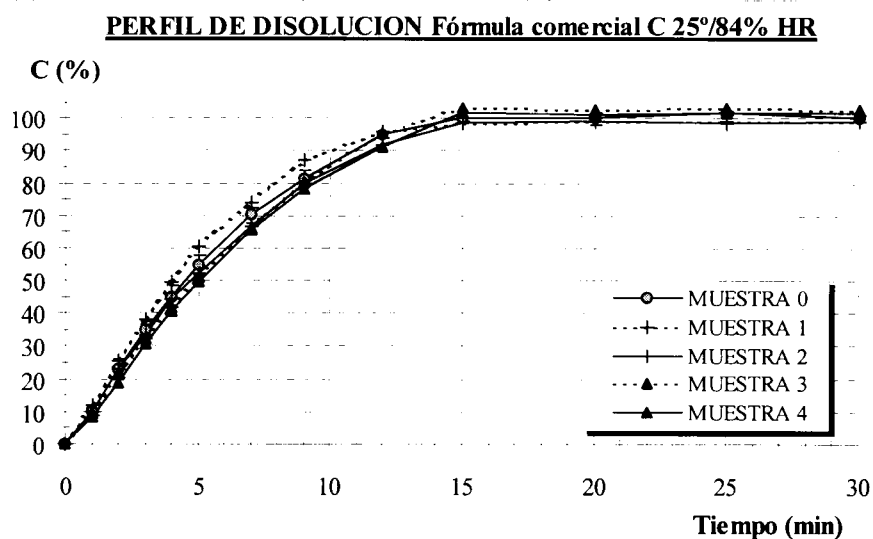
ESTABILIDAD DE FORMULACIONES

IV.7.2.1.

ESTABILIDAD FÍSICA

[ASPECTO Y VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN]

IV.7.2.1.1.) FÓRMULA COMERCIAL C



- Fig. 222 -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,96625	-0,921083	-0,97867	-1,07964	-1,137661
Error estándar de a	0,00662	0,01967	0,01659	0,03940	0,04276
Pendiente (b)	1,24666	1,28636	1,24341	1,33907	1,39884
Error estándar de b	0,01048	0,02796	0,02358	0,05008	0,05011
Número de puntos	7	8	8	4	5
Coef. Correlación (r)	0,99982	0,99859	0,99892	0,99860	0,99808
Coef. Determinación (r ²)	0,99965	0,99717	0,99785	0,99721	0,99616
t ₅₀ (min)	4,440	3,911	4,561	4,868	5,006
t ₇₀ (min)	6,914	6,008	7,111	7,353	7,429
t ₈₀ (min)	8,727	7,528	8,981	9,133	9,142
T _d o t _{63,2} (min)	5,958	5,200	6,125	6,401	6,506
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	82,837	83,391	80,941	83,377	81,615
TMD ₃₀ (min)	5,149	4,983	5,718	4,987	5,515

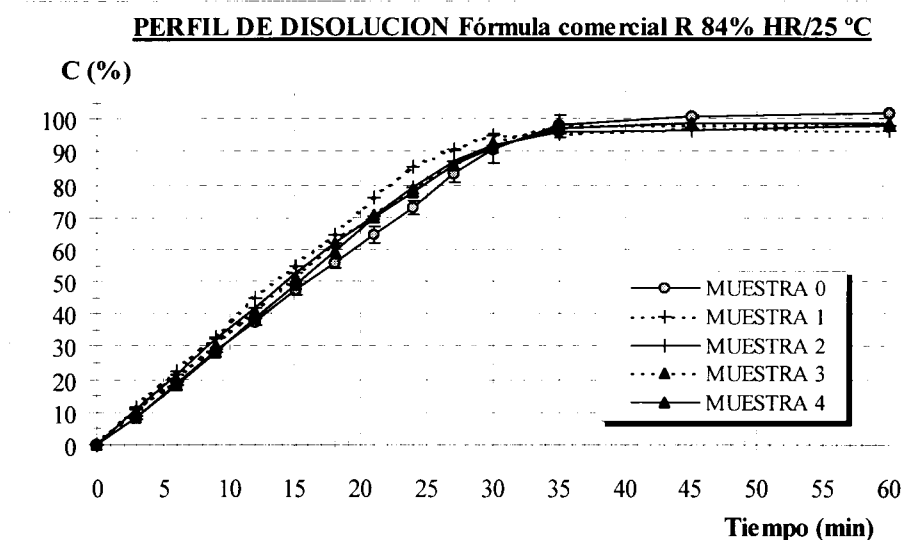
Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCLXXIX -

• COMENTARIO DE RESULTADOS

A 84% HR/25 °C, la formulación comercial C permanece estable a lo largo del ensayo, destacándose la elevada estabilidad física de la misma.

IV.7.2.1.2.) FÓRMULA COMERCIAL R



- Fig. 223 -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	1,46307	2,26035	7,18858	-2,04176	-2,18767
Error estándar de a	0,58732	0,94053	1,53870	0,05749	0,07043
Pendiente (b)	3,00563	3,49315	2,98877	1,62167	1,72025
Error estándar de b	0,02997	0,05444	0,07632	0,04492	0,05503
Número de puntos	9	6	6	6	6
Coef. Correlación (r)	0,99965	0,99951	0,99870	0,99847	0,99796
Coef. Determinación (r ²)	0,99930	0,99903	0,99740	0,99694	0,99592
t ₅₀ (min)	16,149	13,667	14,324	14,484	15,107
t ₇₀ (min)	22,803	19,392	21,016	20,359	20,825
t ₈₀ (min)	26,130	22,255	24,362	24,350	24,652
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	----	18,157	18,694
Modelo cinético	Orden 0	Orden 0	Orden 0	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	46,299	53,164	50,366	49,732	48,165
TMD ₃₀ (min)	16,110	14,051	14,890	15,080	15,550

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCLXXX -

• COMENTARIO DE RESULTADOS

Considerando las ligeras variaciones observadas en los parámetros determinados a lo largo del estudio de estabilidad, se puede afirmar que la formulación comercial R muestra una elevada estabilidad física en las condiciones ensayadas.

IV.7.2.2.

ESTABILIDAD QUÍMICA

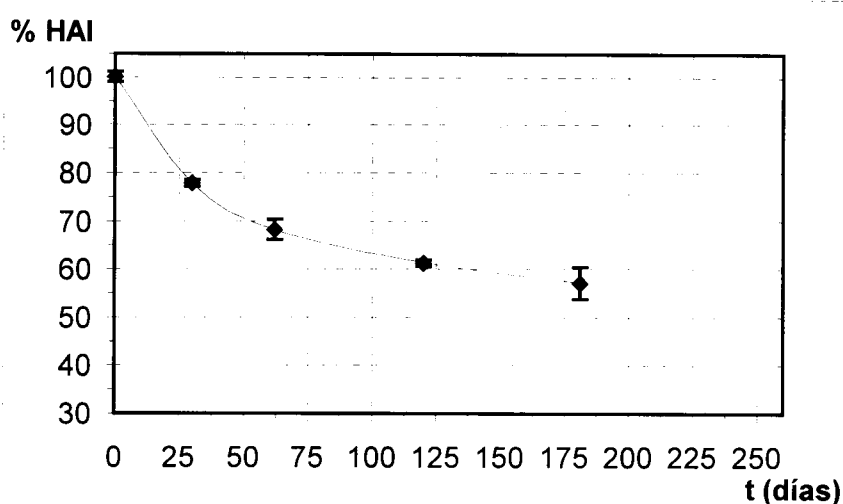
[FORMACIÓN DE HIDRAZONAS]

IV.7.2.2.1. FÓRMULA COMERCIAL C

Los porcentajes de isoniazida libre, esto es, no ligada a lactosa y por lo tanto capaz de ejercer su actividad terapéutica, con respecto al tiempo obtenidos a lo largo del estudio en la condición más drástica (25°C / 84% HR), se ajustaron a un polinomio de grado cuatro mediante el paquete de programas SIMFIT 5.0. La expresión matemática obtenida fue la siguiente:

$$y = 100,10 - 1,08x + 13,51E-03x^2 - 8,19E-05x^3 + 1,82E-07x^4$$

En la siguiente figura, se representan los resultados obtenidos y su desviación estándar unidos entre sí por la curva extrapolada mediante ajuste polinómico.



- Fig. 224 -

En la siguiente tabla se muestra la evolución a lo largo del estudio de la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	9,19	0,77	6,84	0,60	5,74	0,56	4,77	0,80
2	20,02	0,99	15,63	0,35	13,01	0,63	10,81	0,45
3	29,70	1,04	22,93	0,58	19,72	1,06	17,44	0,95
4	38,44	1,02	30,18	1,91	25,62	1,32	23,30	1,32
5	46,89	0,67	35,72	2,05	31,18	1,51	28,27	1,62
7	57,77	2,73	45,60	1,39	40,71	1,93	37,54	2,15
9	67,81	1,60	54,53	1,54	49,09	2,39	44,58	2,47
12	74,75	1,17	62,66	0,33	58,43	2,32	52,23	2,65
15	76,70	2,82	67,43	0,54	63,09	1,29	57,92	0,82
20	76,93	2,44	67,51	0,92	62,98	2,29	57,78	0,61
25	77,00	2,32	67,18	1,04	63,38	1,88	58,01	0,82
30	77,16	2,64	67,58	0,84	63,04	2,75	58,00	0,55

Media ± Desviación estándar expresada en porcentaje

- Tabla CCCLXXXI -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

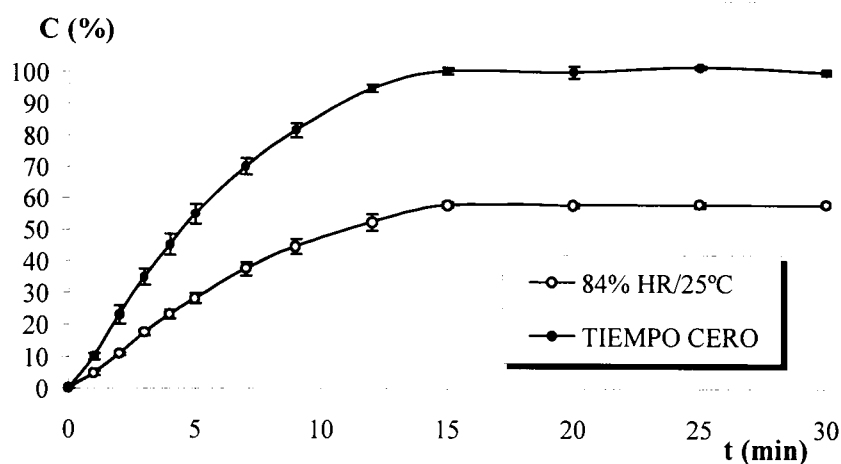
Parámetro	Muestra 0	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Ordenada en origen (a)	-0,96625	-0,98330	4,59837	4,61140	-0,99646
Error estándar de a	0,00662	0,02059	0,01062	0,00549	0,02905
Pendiente (b)	1,24666	1,08165	-0,08426	-0,07472	0,79793
Error estándar de b	0,01048	0,02927	0,00176	0,00086	0,02844
Número de puntos	7	8	9	8	4
Coef. Correlación (r)	0,99982	0,99781	0,99848	0,99961	0,99873
Coef. Determinación (r ²)	0,99965	0,99563	0,99697	0,99921	0,99747
t ₅₀ (min)	4,440	5,780	8,146	9,359	11,203
t ₇₀ (min)	6,914	9,629	14,208	16,196	22,379
t ₈₀ (min)	8,727	12,593	19,020	21,622	32,197
T _d o t _{63,2} (min)	5,958	8,111	----	----	17,734
Modelo cinético	Weibull	Weibull	Orden 1	Orden 1	Weibull
ED ₃₀ (%)	82,837	64,878	55,226	51,069	46,586
TMD ₃₀ (min)	5,149	10,537	13,432	14,679	16,024

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCLXXXII -

• COMENTARIO DE RESULTADOS

En el siguiente gráfico se muestra la isoniazida eficaz liberada al medio de disolución al final del ensayo:



- Fig. 225 -

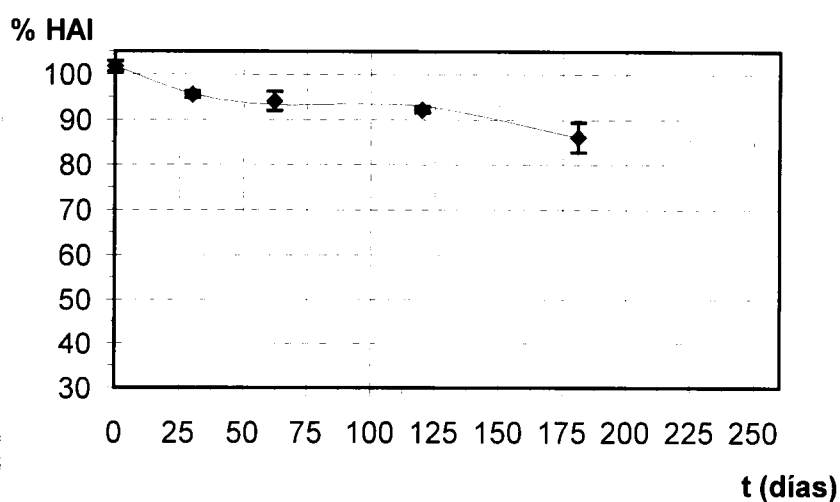
Se aprecia una reducción significativa en el porcentaje de isoniazida eficaz hasta casi la mitad de la dosis formulada, siendo este descenso especialmente acusado en las primeras muestras. Este resultado se traduce en un t₉₀ de poco más de 10 días en las condiciones ensayadas. Al considerar además los datos de inestabilidad física, se observa la ED₃₀ descendiendo hasta valores próximos al 50% del inicial y que los tiempos extrapolados se multiplican por cuatro.

IV.7.2.2.2. FÓRMULA COMERCIAL R

Los porcentajes de isoniazida libre, esto es, no ligada a lactosa y por lo tanto capaz de ejercer su actividad terapéutica, con respecto al tiempo obtenidos a lo largo del estudio en la condición más drástica (25°C / 84% HR), se ajustaron a un polinomio de grado tres mediante el paquete de programas SIMFIT 5.0. La expresión matemática obtenida fue la siguiente:

$$y = 101,59 - 0,28x + 30,63E-04x^2 - 1,09E-05x^3$$

En la siguiente figura, se representan los resultados obtenidos y su desviación estándar unidos entre sí por la curva extrapolada mediante ajuste polinómico.



- Fig. 226 -

En la siguiente tabla se muestra la capacidad de liberación al medio de disolución de la isoniazida eficaz a lo largo del estudio, media más menos desviación estándar:

t (min)	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	10,94	1,15	10,21	0,64	9,48	1,01	7,38	0,67
6	21,41	1,92	20,33	1,16	18,32	2,67	15,70	0,71
9	31,41	2,16	30,49	2,30	27,86	2,81	24,37	0,25
12	42,85	3,70	39,36	2,74	37,71	4,25	33,01	0,65
15	52,51	4,25	49,52	3,82	47,24	5,92	42,17	0,96
18	61,97	5,27	58,16	4,01	57,42	6,30	51,16	1,74
21	72,66	6,08	66,10	4,60	65,49	6,38	60,31	1,97
24	81,66	5,44	74,55	4,52	72,56	5,32	67,07	1,77
27	86,66	3,40	81,79	4,32	79,45	5,53	74,05	2,68
30	90,86	1,25	86,46	2,67	85,79	3,55	78,47	3,92
35	90,97	0,65	90,35	0,12	90,44	1,68	83,66	0,55
45	92,40	0,27	90,68	0,38	90,43	1,83	84,98	0,24
60	92,18	0,73	92,28	0,73	90,52	2,16	84,68	0,03

- Tabla CCCLXXXIII -

• AJUSTE CINÉTICO DE RESULTADOS

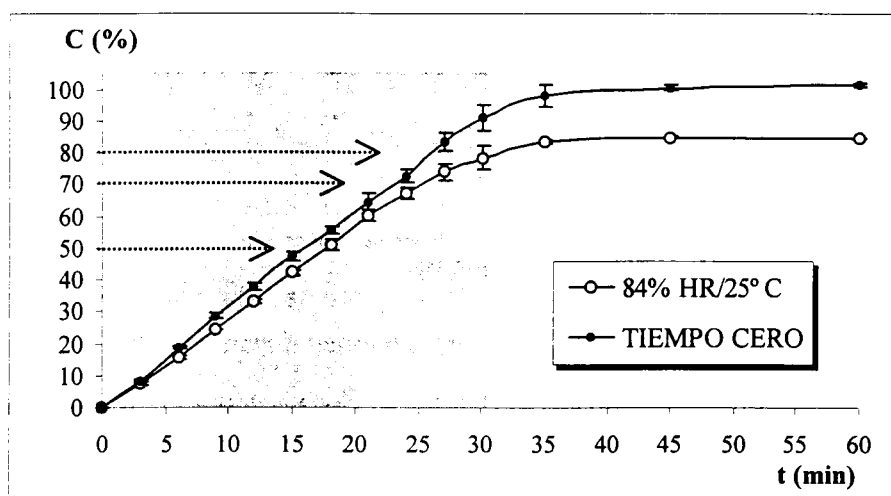
	1,46307	-9,81129	-2,02707	-2,05271	-1,92373
Ordenada en origen (a)	1,46307	-9,81129	-2,02707	-2,05271	-1,92373
Error estándar de a	0,58732	1,65587	0,06829	0,05537	0,02962
Pendiente (b)	3,00563	3,64416	1,57170	1,57687	1,42361
Error estándar de b	0,02997	0,07729	0,05080	0,04119	0,02272
Número de puntos	9	5	6	6	9
Coef. Correlación (r)	0,99965	0,99933	0,99792	0,99864	0,99911
Coef. Determinación (r ²)	0,99930	0,99865	0,99584	0,99728	0,99822
t ₅₀ (min)	16,149	16,413	15,433	15,879	17,358
t ₇₀ (min)	22,803	21,901	21,929	22,537	25,582
t ₈₀ (min)	26,130	24,645	26,377	27,091	31,367
T _d o t _{63,2} (min)	----	----	19,486	20,034	22,454
Modelo cinético	Orden 0	Orden 0	Weibull	Weibull	Weibull
ED ₃₀ (%)	46,299	47,221	47,374	45,843	41,446
TMD ₃₀ (min)	16,110	15,834	15,788	16,247	17,566

Parámetros amodelísticos y modelo dependientes obtenidos para cada perfil de disolución

- Tabla CCCLXXXIV -

• COMENTARIO DE RESULTADOS

En el siguiente gráfico se muestra la isoniazida eficaz liberada al medio de disolución al final del ensayo en función de la humedad relativa:

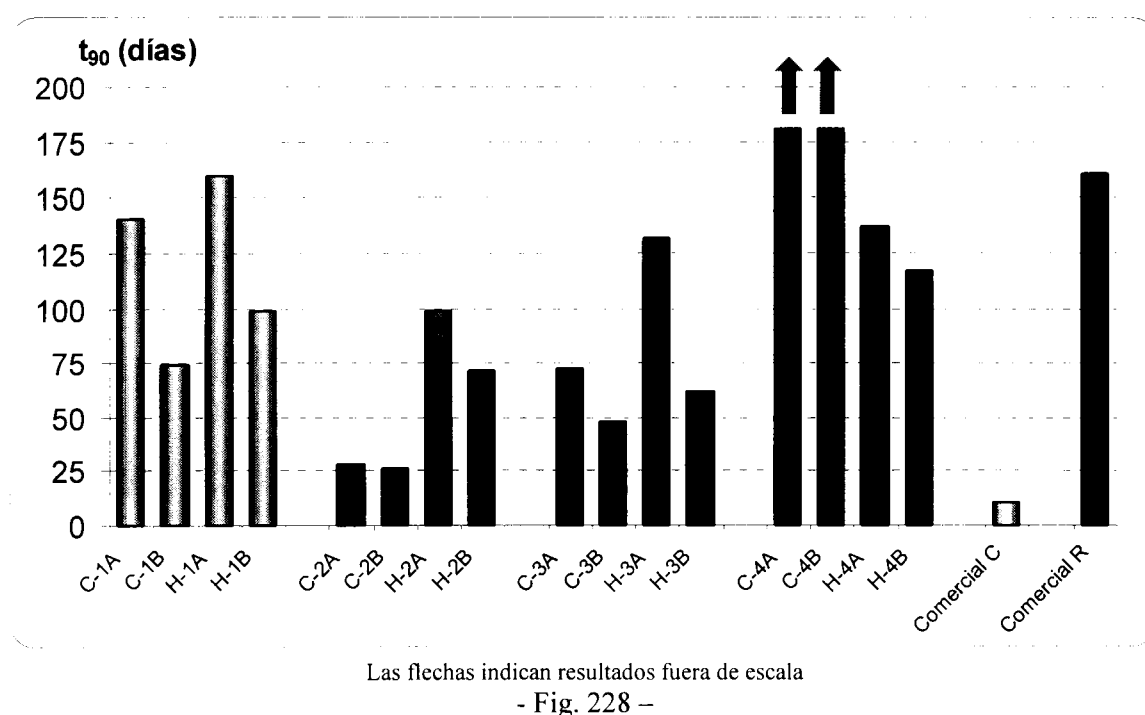


- Fig. 227 -

Formulación de elevada estabilidad ya que en las condiciones de humedad relativa más drásticas y a 25 °C el t₉₀ es superior a 160 días. Considerando los parámetros modelo dependiente así como los amodelísticos calculados al final del ensayo, podría afirmarse que en la formulación comercial R no se observan diferencias estadísticamente significativas con los obtenidos a tiempo cero, y que por lo tanto, la formulación permanece inalterada a lo largo del mismo. Dicha afirmación no concuerda con los

resultados reflejados en la figura 227 que muestra la evolución de la isoniazida eficaz en el transcurso del estudio. Como puede observarse en el gráfico anterior, los parámetros obtenidos de los perfiles de disolución se han calculado antes de los 30 minutos, no reflejando correctamente la capacidad de liberación de la formulación tras 60 minutos que es el tiempo inicialmente establecido para alcanzar una disolución completa. Por tanto, en la formulación comercial R se observa una reducción de la dosis inicial de aproximadamente un 15%, que se traducen en reducciones de la ED calculada a los 60 minutos superiores al 15%.

En la siguiente figura se muestra el t_{90} de las formulaciones desarrolladas, en comparación con las dos fórmulas comerciales a 25 °C y 84% de humedad relativa:



Como puede observarse, todas las formulaciones desarrolladas poseen una mayor estabilidad química que la formulación comercial C. Por su parte, las formulaciones C-1A y H-1A muestran una estabilidad similar a la formulación comercial R. Es de destacar que los resultados de t_{90} obtenidos para las fórmulas C-4A y C-4B, elaboradas por compresión directa con manitol como diluyente, son muy superiores a la del resto de diseños evaluados, por lo que se seleccionarían atendiendo a dicho parámetro dichas formulaciones como las más idóneas para su extrapolación a escala industrial.

IV.8.

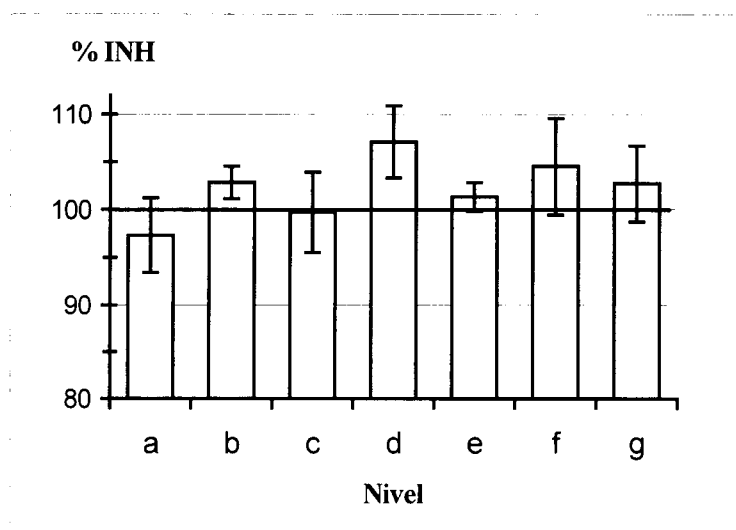
ADAPTABILIDAD A ESCALA INDUSTRIAL DE LAS FORMULACIONES SELECCIONADAS

• **INTRODUCCIÓN**

En el desarrollo de la presente memoria se ha demostrado que las formulaciones que incorporan manitol como diluyente, son las mas adecuadas para la formulación de comprimidos de isoniazida, ya que además de poseer unas adecuadas características farmacotécnicas en lotes piloto, no presentan problemas significativos de interacción con los antiácidos evaluados y mantienen una adecuada estabilidad física. Con respecto a la estabilidad química se observa que debido a su naturaleza poliólica y su reducida higroscopicidad, el manitol sería incapaz de reaccionar con la isoniazida para formar hidrazonas. Como colofón al desarrollo galénico anteriormente expuesto, en el presente capítulo se muestran los resultados obtenidos para corroborar si dichas formulaciones podrían adaptarse a escala industrial. Para ello se elaboraron dos lotes semi-industriales con el diseño galénico de las formulaciones C-4A y H-4A.

IV.8.1.) ESTUDIOS FARMACOTÉCNICOS PREVIOS

En las formulaciones obtenidas y con el fin de caracterizarlas desde un punto de vista farmacotécnico se llevaron a cabo los ensayos sobre la mezcla pulverulenta o granulados descritos en la parte teórica de la siguiente memoria. Además en la formulación H-4A se llevó a cabo un estudio para determinar la posible migración intragranular de la isoniazida en el seno de la mezcla a comprimir. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

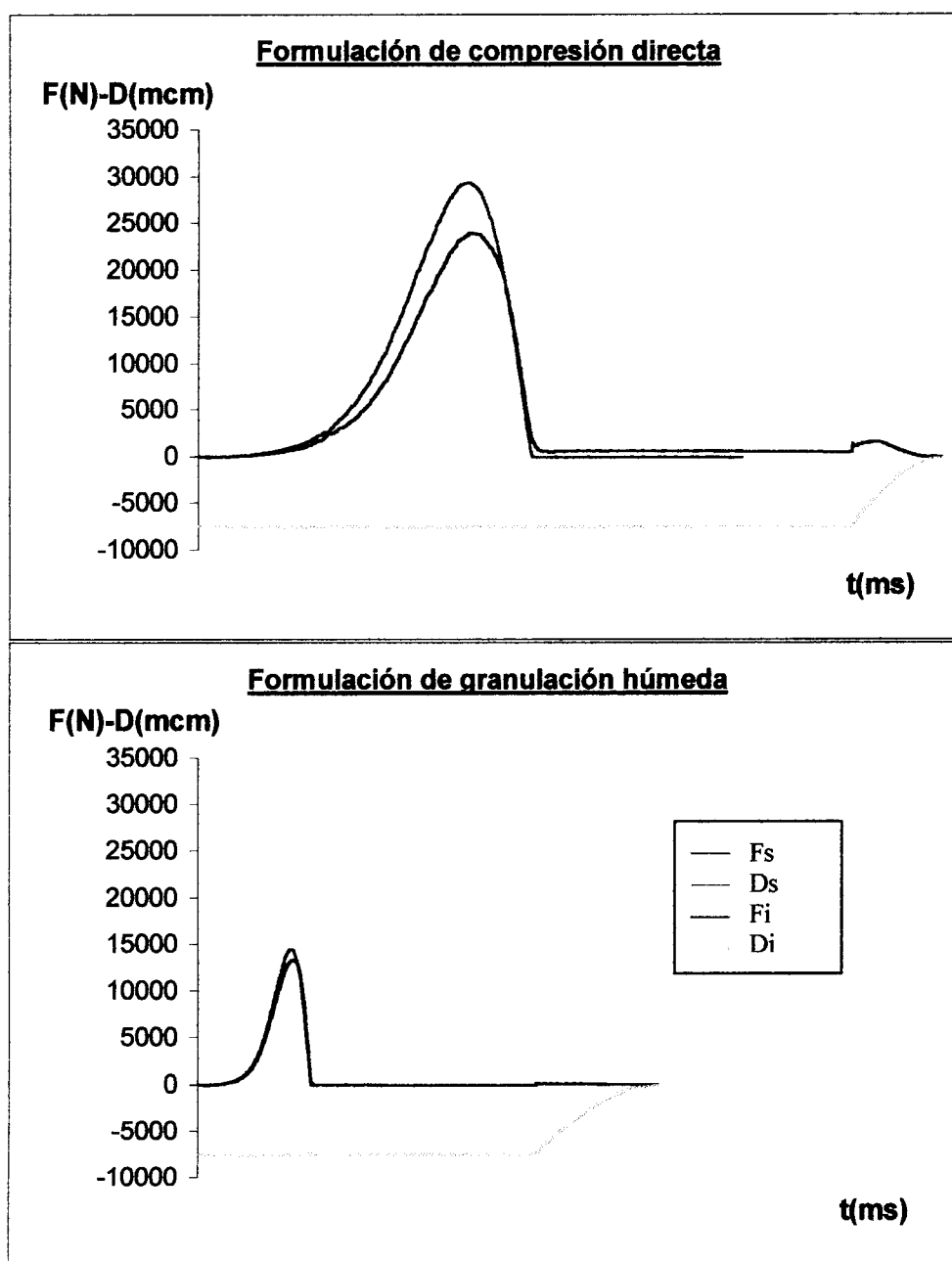


- Fig. 229 -

Debido a que las diferencias encontradas en los diferentes niveles de estudio no son estadísticamente significativas, se puede afirmar que la mezcla granulada mantiene su composición inalterada a lo largo del proceso de secado.

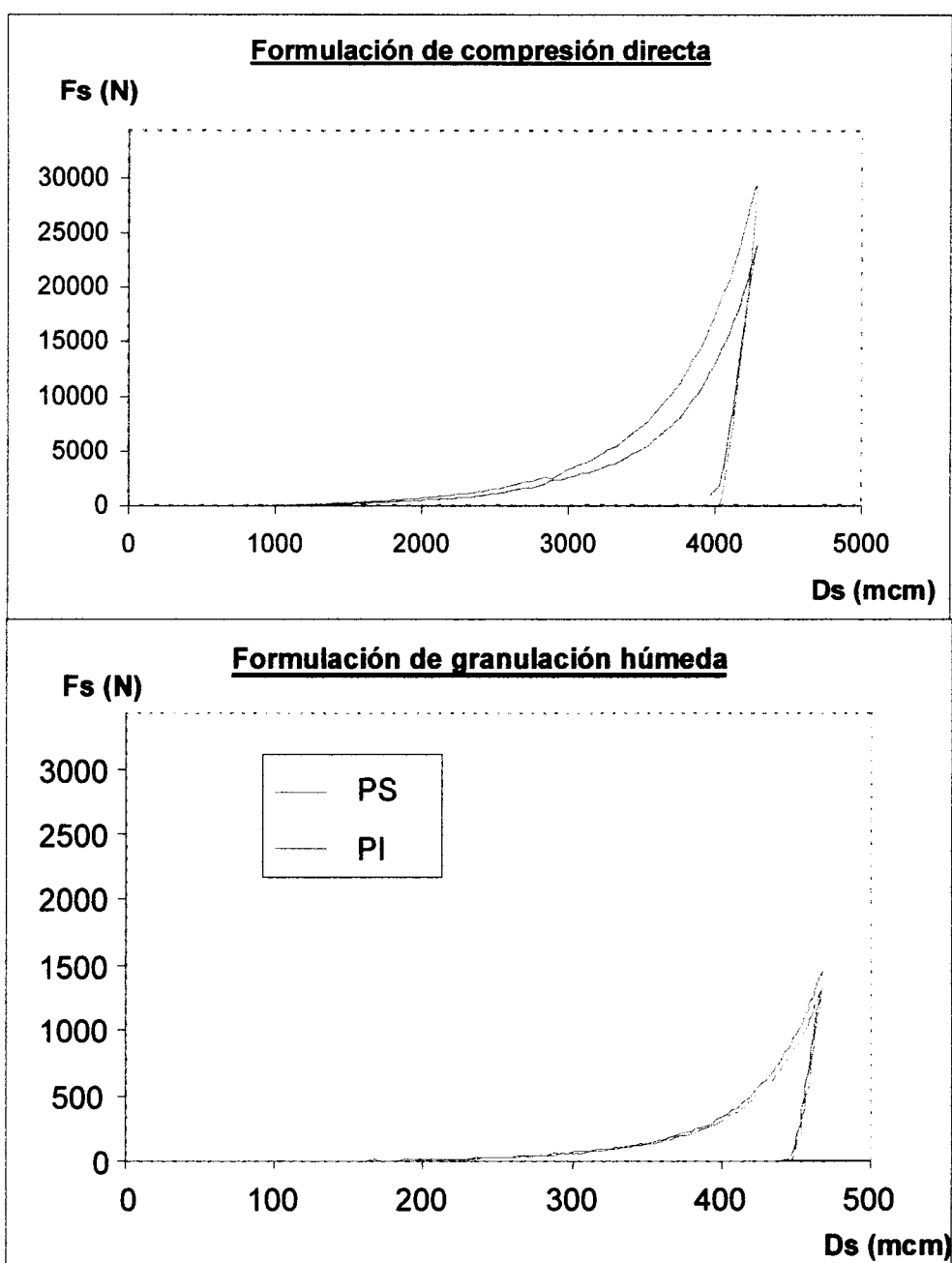
IV.8.2.) COMPRESIÓN EN UN SIMULADOR DE COMPACTACIÓN ROTATORIA

En los siguientes gráficos se muestran los perfiles de fuerza-tiempo y desplazamiento-tiempo obtenidos para ambas formulaciones tanto del punzón superior como del inferior a lo largo del ciclo de compresión. La duración del ciclo de compresión así como la máxima amplitud de penetración del punzón superior han sido ajustados mediante ensayos previos para obtener comprimidos de las características farmacotécnicas descritas previamente. El resto de los parámetros que definen la compresión, nivel del punzón superior, amplitud del recorrido del punzón inferior, etc., se han mantenido constantes con el fin de no introducir nuevas variables.



- Fig. 230 -

Los perfiles fuerza-desplazamiento serían los siguientes:



- Fig. 231 -

En la siguiente tabla se recogen los tiempos que definen el ciclo de compresión:

Tiempos (ms)	Compresión directa	Granulación húmeda
t_c	$498,7 \pm 4,2$	$126,7 \pm 0,7$
t_t	$619,3 \pm 2,7$	$151,4 \pm 1,0$
t_r	$1372,0 \pm 0,0$	$622,0 \pm 0,0$

c = consolidación; t = contacto; r = residencia

- Tabla CCCLXXXV -

A continuación se recogen el resto de parámetros calculados de los perfiles anteriores:

Parámetro	Compresión directa	Granulación húmeda
Fs máx(N)	31697,7 ± 1609,5	13057,1 ± 997,8
Fi máx(N)	25705,3 ± 1333,0	12084,5 ± 923,2
Fe (N)	1678,7 ± 56,1	101,5 ± 14,8
Ds máx (mcm)	4282,7 ± 0,9	4677,8 ± 0,8
Ws (J)	36,24 ± 1,31	12,61 ± 0,94
Wi (J)	27,02 ± 1,13	11,58 ± 0,83
Wexp (J)	7,18 ± 0,70	1,94 ± 0,27
Wr (J)	9,22 ± 0,44	1,03 ± 0,11
Wn (J)	19,81 ± 0,51	9,64 ± 0,57
P	0,73 ± 0,02	0,83 ± 0,01
R	0,82 ± 0,02	0,95 ± 0,01

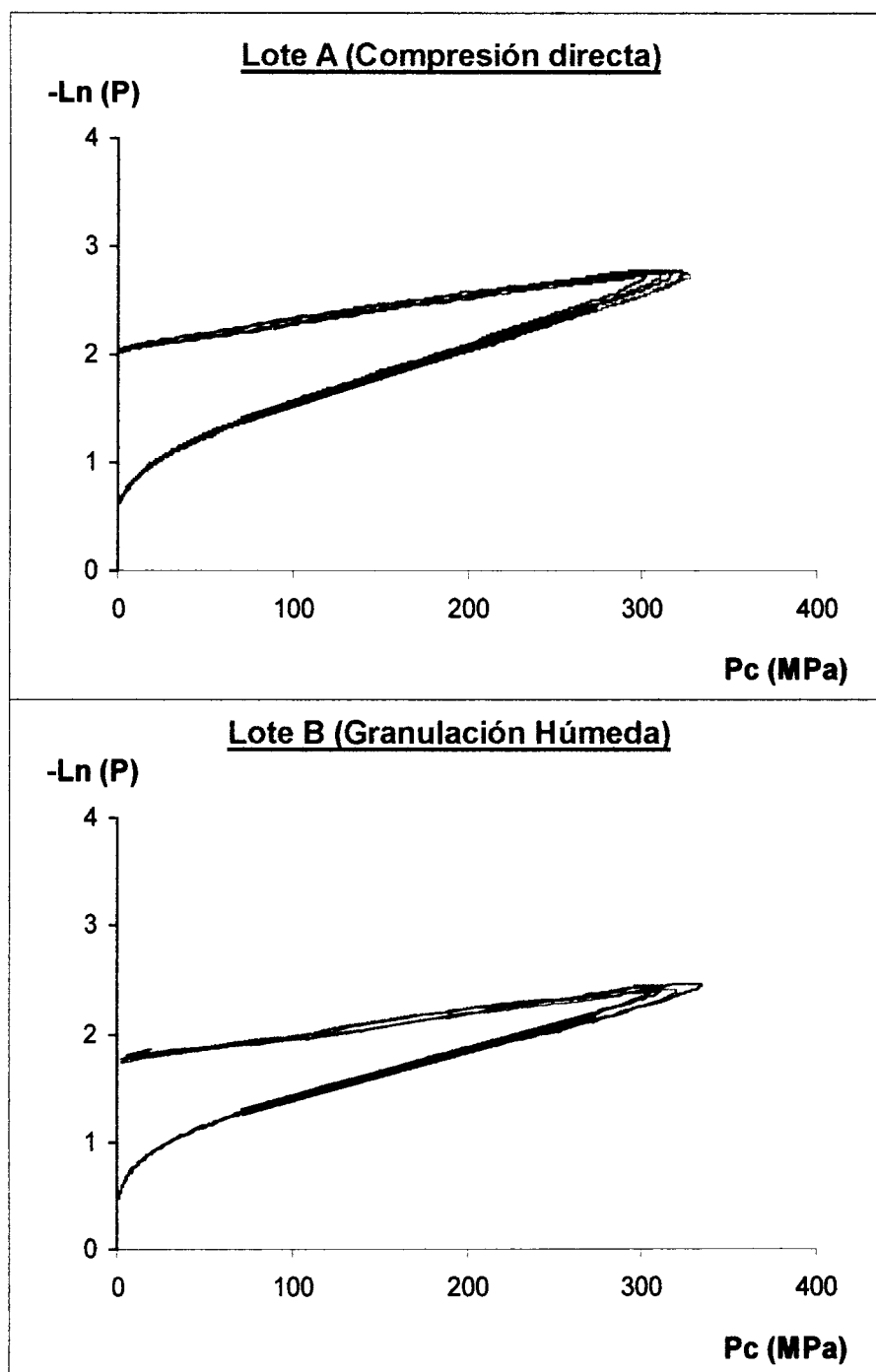
F= fuerza; D= desplazamiento de punzón; W= trabajo; P= índice de plasticidad de De Blaey; R= coeficiente de lubricación
s= superior; i= inferior; e= eyección; exp= expansión;
r= rozamiento; n= neto

- Tabla CCCLXXXVI -

Los perfiles obtenidos muestran como la formulación de granulación húmeda necesita menos fuerza del punzón superior y menos tiempo para obtener los comprimidos requeridos (t_c de la formulación de compresión directa es un 400% superior a la de granulación húmeda), esto es, el proceso de granulación favorece la capacidad de compresión de la mezcla e incrementa el rendimiento del proceso de fabricación. Por otra parte, a pesar de las diferencias observadas en todos los trabajos calculados, especialmente el de rozamiento, el trabajo neto de la formulación C-4A es tan solo el doble que el de la formulación H-4A. Según De Boer, J.H., et al. (1991), se consideran adecuados valores de coeficiente de lubricación comprendidos entre 0,8 y 0,9. Por tanto, es de destacar el excelente valor obtenido en la formulación H-4A.

Según los perfiles y los parámetros derivados del ciclo de compresión expuestos anteriormente, ambas formulaciones serían adecuadas en un proceso de fabricación industrial.

IV.8.3.) EVALUACIÓN DEL CARÁCTER PLÁSTICO



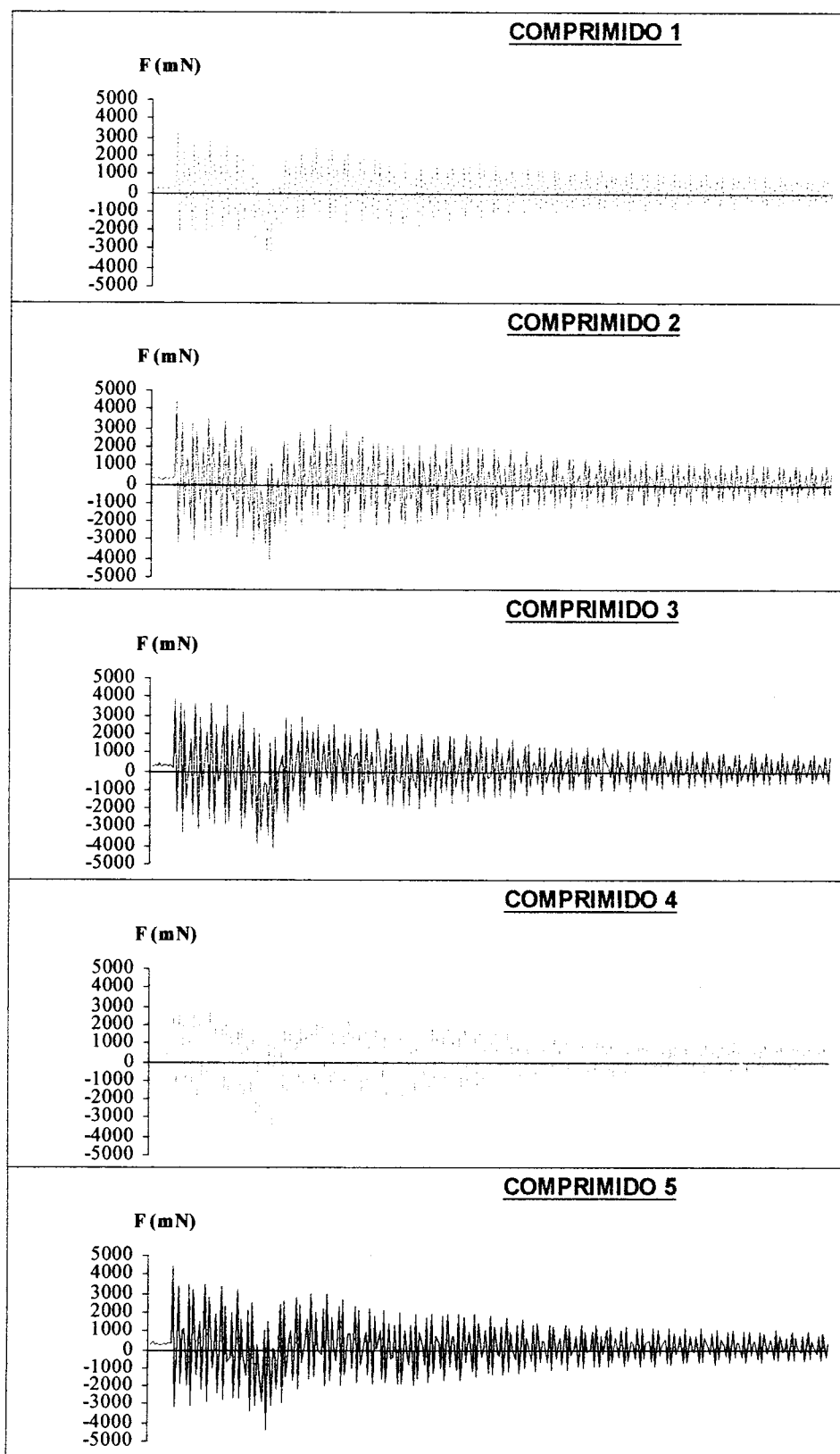
Gráficos de Heckel obtenidos para diez comprimidos de cada lote.
La línea gruesa representa la pendiente media calculada para la fase 2.

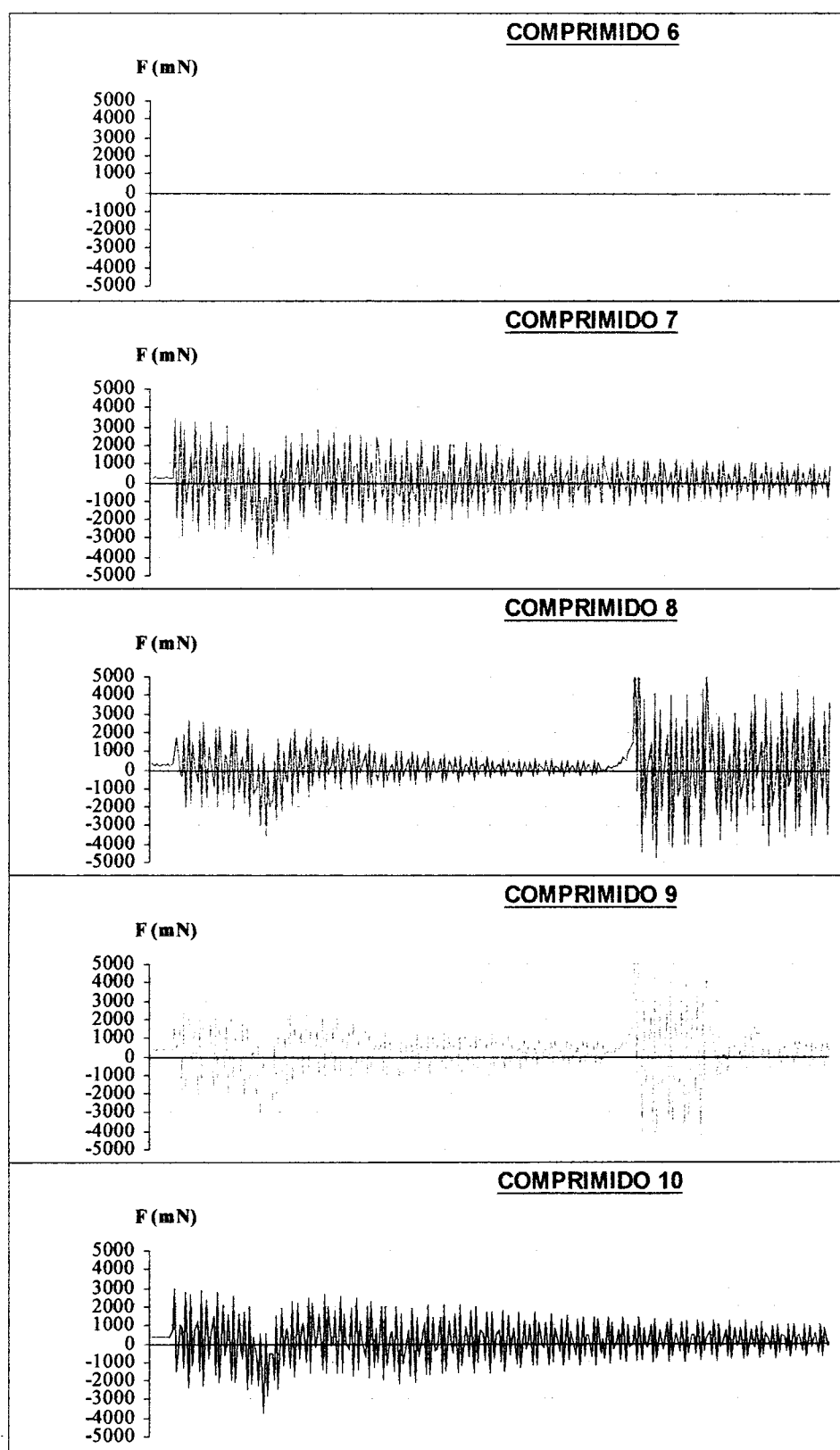
- Fig. 232 -

La presión de vencimiento (Yield Pressure) obtenida para ambas formulaciones es la siguiente: $Y_{P_{C4A}} = 278 \text{ MPa}$; $Y_{P_{H4A}} = 230 \text{ MPa}$. Por lo tanto puede afirmarse que la mezcla granulada presenta un comportamiento más elástico debido a la formación de puentes de aglutinante entre los gránulos, por lo que se incrementa la eficacia del ciclo de compresión.

IV.8.4.) ESTUDIOS DE ADHERENCIAS A LOS PUNZONES

En la siguiente figura se muestran los registros obtenidos con el sensor para diez comprimidos, los cinco primeros del lote de compresión directa y el resto de granulación:





- Fig. 233 -

El sensor está controlado por una aplicación informática por la cual, fuerzas inferiores a 1000 mN no quedarían registradas, es decir, desde que comienza el ciclo de compresión el sensor registraría sólo señales superiores a dicha fuerza, quedando en espera de señales superiores cuando no se alcanzan dichos mínimos.

Tanto la amplitud como la longitud de los registros obtenidos demuestran que no existen problemas de adherencias a los componentes de la máquina de comprimir en ninguna de las dos formulaciones ensayadas. De esta manera, se observa como en dos de los comprimidos de la formulación H-4A el gráfico muestra no solo la zona inicial del registro, sino que también y debido a la poca resistencia encontrada en su choque, le ha dado tiempo al sensor a incluir parte de la siguiente fase del ciclo de compresión.

IV.8.5.) CONCLUSIÓN

A la vista de los resultados expuestos en el presente capítulo, ambas formulaciones serían adecuadas para su integración en un proceso de fabricación industrial, si bien, atendiendo no solo a factores tecnológicos sino también económicos, se seleccionaría la formulación C-4A por la reducción de costes de fabricación que se logran mediante un proceso sencillo como la compresión directa en comparación con un proceso mucho más complejo como es la granulación húmeda.

V.

CONCLUSIONES FINALES

A la vista de los resultados expuestos en los diferentes apartados de la siguiente memoria, las conclusiones obtenidas son las siguientes:

1. Se ha desarrollado una metodología analítica adecuada y fiable para llevar a cabo los objetivos inicialmente propuestos en la presente memoria, constituida por dos métodos espectrofotométricos validados según las especificaciones de los códigos oficiales, mediante la cual se puede detectar y cuantificar la isoniazida no degradada en presencia de diferentes excipientes, otros principios activos o su lactosil hidrazonas.
2. Este método, por su sencillez y versatilidad, supone un notable ahorro de recursos en comparación con otras técnicas analíticas, especialmente cuando es necesario trabajar con un volumen elevado de muestras como en el caso de los estudios de disolución.
3. Las propiedades galénicas de las mezclas pulverulentas estudiadas varían en función de la naturaleza del excipiente principal, la inclusión del disgregante seleccionado o el proceso tecnológico de obtención de comprimidos que se vaya a emplear. De esta manera, las propiedades reológicas de las mezclas con manitol y el compuesto lactosa povidona crospovidona son muy superiores a las obtenidas con los otros diluyentes, mientras que el proceso de granulación repercute negativamente en las mismas.
4. Los comprimidos elaborados en los diferentes diseños poseen unas adecuadas propiedades farmacotécnicas con la excepción de las fórmulas H-3B y H-4B, elaboradas mediante granulación húmeda, con la presencia del disgregante y con el compuesto lactosa-povidona-crospovidona y manitol respectivamente, como diluyentes. La incorporación del agente disgregante se traduce como era de esperar, en disminuciones del tiempo de disgregación y de la resistencia a la fractura. Destacamos como más idónea la fórmula C-4B, con manitol como diluyente.
5. La capacidad de liberación del principio activo en HCl 0,1N es función del diluyente utilizado, favoreciéndose por la inclusión del agente disgregante en la formulación, mientras que no se ve afectada por la técnica de elaboración utilizada. Considerando esta propiedad, es de destacar el excelente comportamiento de las formulaciones elaboradas con el compuesto lactosa-celulosa.

6. Se demuestra que la interacción isoniazida-antiácido no se debe solamente a retardos en la velocidad de vaciamiento gástrico producida por los derivados de aluminio, como se afirma en la bibliografía consultada. En este sentido, el almagato afecta en menor medida que el magaldrato a la capacidad de liberación del principio activo como se observa en la mayor parte de las formulaciones ensayadas.
7. La incorporación del agente disgregante se muestra como un recurso galénico eficaz para paliar o mejorar el proceso de interacción y mejorar la disponibilidad del principio activo.
8. Respecto a su estabilidad, se ha demostrado que la capacidad de liberación de la isoniazida al medio de disolución se altera a lo largo del tiempo en reposición en función de su diseño galénico. Así, en las formulaciones que incorporan el disgregante, se afecta en mayor medida la capacidad de liberación del principio activo, si bien, debido a las características de dicho excipiente, poseen mayor eficacia de disolución en términos absolutos.
9. Los recursos galénicos empleados en el diseño de las formulaciones como la naturaleza del diluyente, la técnica de elaboración de los comprimidos, etc., repercuten directamente en el proceso de formación de hidrazonas entre la isoniazida y restos carbonilo. Así, los comprimidos elaborados por granulación húmeda son más estables que sus homólogos de compresión directa, incluso en aquellos casos donde la inestabilidad es mayor debido a la presencia de lactosa. Por su parte, las fórmulas con manitol son las más estables por su baja higroscopicidad y a sus propiedades elásticas. El disgregante repercute de manera negativa en la semivida de las formulaciones que lo incorporan.
10. Se seleccionarían las fórmulas 4, elaboradas con manitol, salvo la fórmula H-4B de granulación húmeda y con disgregante, por poseer una correcta farmacotecnia y un adecuado comportamiento en el proceso de interacción con antiácidos, así como por su mayor estabilidad química, para su extrapolación a escala industrial.

11. En función de su disponibilidad de las fórmulas comerciales descritas en el apartado correspondiente, la formulación C, de disolución rápida, no ve afectada su capacidad de liberación de la isoniazida en presencia de los antiácidos estudiados, mientras que en la formulación R, de disolución lenta, se observa una notable interacción en presencia de los dos antiácidos evaluados.
12. En términos de estabilidad, en la formulación comercial C se observa una notable degradación química en presencia de humedad, lo que se traduce en una semivida próxima a los 10 días. De esta manera, la eficacia de disolución a los treinta minutos al final del ensayo es un 50% inferior a los valores obtenidos al inicio del mismo.
13. La formulación comercial R presenta una adecuada estabilidad física a lo largo del ensayo. Al final del mismo, se observan disminuciones en la dosis inicial como consecuencia del proceso de formación de hidrazonas, superiores al 15%.
14. Las formulaciones seleccionadas (C-4A y C-4B) poseen un t_{90} un 30% superior a la formulación R y multiplica por veinte el resultado obtenido para la formulación comercial C. Por otra parte, se ven poco afectadas en los procesos de interacción con antiácidos por lo que suponen una gran ventaja desde el punto de vista terapéutico en comparación con algunos diseños comerciales.
15. Tras los estudios de migración intragranular del principio activo, compresión en un simulador de compactación rotatoria, evaluación del carácter plástico de la mezcla y en general sobre la física de la compresión, se ha demostrado que la fórmula C-4A, elaborada mediante compresión directa, puede ser extrapolada a escala industrial con un balance positivo del proceso, incrementando la eficacia terapéutica especialmente en individuos sometidos a politerapia como los enfermos VIH (+).

VI.

BIBLIOGRAFÍA

- Abadie-Kemmerly, S, Pankey, G.A, Dalvisio, J.R, Failure of ketoconazole treatment of *Blastomycosis dermatidis* due to interaction of isoniazid and rifampin, *Ann. Intern. Med.*, 109, 844-45, (1988).
- Abou-Ouf, A.A, Taha, A.M, Saidhom, M.B, Spectrophotometric analysis of primary aliphatic amines with Dichlona, *J. Pharm. Sci.*, 62(10), 1700-1702, (1973).
- Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, <http://www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/Remicade/Remicade.htm>. (2001).
- Akbuga, J., Ermantas, K., Moisture-related physical changes of ketoconazole tablets prepared with different initial moisture contents, *STP Pharma. Sci.*, 2(2), 164-168, (1992).
- Akbuga, J., Ermantas, K., Role of disintegrants in temperature- and moisture-related physical changes of ketoconazole tablets, *Pharmazie*, 47, 644-645, (1992).
- Al-Gohary, O.M.N., Hosny, E.A., Effect of antacid magaldrate oral suspension on in-vitro and in-vivo availability of indomethacin in dogs, *Pharm. Acta Helv.*, 72, 81-86, (1997).
- Altomare, C., Carotti, A., Cellamare, S., Leogrande, G., De-Vito, D., Determination of antitubercular drugs in human plasma by HPLC through direct injection, *Farmaco*, 45(11), 1229-36, (1990).
- Alvarez-Fuentes, J., Fernández-Arévalo, M., Holgado, M.A., Administración oral de medicamentos: factores fisiológicos y fisiopatológicos que condicionan la biodisponibilidad oral. *Cienc. Pharm* 6 (4), 179-186, (1996).
- American Thoracic Society, Treatment of tuberculosis and tuberculosis infections in adults and children, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 134, 363-368, (1986).
- Ammar, H.O., Ibrahim, S.A., Abd El-Mohsen, M.G., Effect of chelating agents on the stability of injectable isoniazid solutions, *Pharmazie*, 37(4), 270-1, (1982).
- Arias, M.J., Gines, J.M., Moyano, J., Pérez, J., Rabasco, A., Influence of the preparation method of solid dispersions on their dissolution rate: Study of triamterene-D-mannitol System, *Int. J. Pharm.*, 123 (1), 25-3, (1995).
- Artalejo-Ortega, B., Bamio-Núñez, A., del Pozo Carrascosa, A., Faulí Trillo, C., Evaluación de la dureza de los comprimidos en función del tipo de durómetro empleado, *Cir. Far.* 315, 239-248, (1992).
- Astier, A., Gallet, J.P., Clinical pharmacokinetics of isoniazid. Role of apparent volume of distribution for determination of dose adjustment, *J. Pharm. Clin.*, 1(1), 63-77, (1982).
- Bailey, L.C., Abdou, H., High performance liquid chromatographic analysis of isoniazid and its dosage forms, *J. Pharm. Sci.*, 66(4), 564-7, (1977).
- Barik, B.B., Gupta, B.K., Pal, M., Role of polyisobutylene and the effect of its concentration in the microencapsulation of isoniazid, *Indian Drugs*, 31(3), 104-8, (1994).
- Barnes, C.L., Miller, S.M., Risk considerations for isoniazid therapy in minority women, *US Pharm* 22:96, 98, 100, (1997).
- Bas, E., Validación de procesos farmacéuticos no estériles, *Industria Farmacéutica. Analítica y Biotecnología*, 4, 77-83, (1997).

- Base de Datos del Medicamento, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, <http://www.portalfarma.com>
- Baykara, T., Duman, G., Ozsener, K., Ordu, S., Ozates, B., Comparing the compressibility of Ludipress with the other direct tableting agents by using acetaminophen as an active ingredient, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 17 (17), 2359-2371, (1991).
- Beland, F.A., Dooley, K.L., Hansen, E.B., Sheldon, W.G., Six-month toxicity comparison of the antituberculosis drugs aconiazide and isoniazid in Fischer 344 rats, *J. Am. Coll. Toxicol.*, 14(4), 328-42, (1995).
- Belda, P.M., Mielck, J.B., Tableting behavior of Cellactose compared with mixtures of celluloses with lactoses, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 42(5), 325-30, (1996).
- Benetton, S.A., Kedor-Hackmann, E.R., Santoro, M., Borges, V.M., Visible spectrophotometric and first-derivative UV spectrophotometric determination of rifampicin and isoniazid in pharmaceutical preparations, *Talanta*, 47(3), 639-43, (1998).
- Berning, S.E., Huitt, G.A., Iseman, M.D., Peloquin, C.A., Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS, *N. Engl. J. Med.*, 327(25), 1817-8, (1992).
- Bhattacharya, M., Ponka, P., Hardy, P., Hanna, N., Varma, D.R., Lachapelle, P., Chemtob, S., Prevention of postasphyxia electroretinal dysfunction with a pyridoxal hydrazone, *Free Radic. Biol. Med.*, 22(1), 11-6, (1997).
- Bi, Y.X., Sunada, H., Yonezawa, Y., Danjo, K., Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression method, *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 25(5), 571-81, (1999).
- Blake, M.L., Bode, D., Rhodes, H.J., Comparison of analysis of isoniazid and its dosage forms by several methods, *J. Pharm. Sci.*, 63(8), 1303-1306, (1974).
- Blaug, S.M., Wen-Tzy Huang, Interaction of dextroamphetamine sulfate with spray-dried lactose, *J. Pharm. Sci.*, 61(11), 1770-75, (1972).
- Bohidar, N.R., Determination of geometric standard deviation for dissolution, *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 17(10), 1381-87, (1991).
- Bolhuis, G.K. y Chowhan, Z.T., Materials for direct compaction, EN, Alderborn, G. y Nyström, C., *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Vol. 71. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, (Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 1995), pp. 419-489.
- Bolhuis, G.K., Duineveld, C., de Boer, J.H., Coenegratch, M.J., Simultaneous Optimization Of Multiple Criteria In Tablet Formulation: Part I, *Pharm. Technol. Eur.*, 7 (6). 42-50, (1995).
- Bolhuis, G.K., Zuurman, K., Tableting properties of experimental and commercially available lactose granulations for direct compression, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 21(18), 2057-71, (1995).
- Bolhuis, G.K., Zuurman, K., teWierik, G.H.P., Improvement of dissolution of poorly soluble drugs by solid deposition on a super disintegrant II. The choice of super disintegrants and effect of granulation, *Eur. J. Pharm. Sci.* 5, 63-69, (1997).
- Bosela, A.A., el-Sayed, M.M., Mahmoud, M.I., Preparation of targeted isoniazid microspheres, *Boll. Chim. Farm.*, 137(3), 77-81, (1998).

- Brewer, G.A, Isoniazid, EN, Florey, K., Analytical profiles of drugs substances, Vol. 6, (Academic Press Inc, U.S.A, 1991), pp. 183-258.
- Brossard, C., Wouesidjewe, S., Contrôle de dissolution des formes pharmaceutiques orales solides á libération ralentie, S.T.P. Pharma, (10), 728-741, (1990).
- Brown, ME., Antunes, EM., Glass, BD., Lebet, M., Walker, RB., DSC screening of potential prochlorperazine-excipient interactions in preformulation studies, J. Therm. Anal. Calorimetry, 56(3), 1317-22, (1999).
- Butterfield, A.G, Lovering, E.G, Sears, R.W, HPLC determination of isoniazid and 1-isonicotinyl-2-lactosylhydrazine in isoniazid tablet formulations, J. Pharm. Sci., 63(2), 222-24, (1980).
- Butterfield, A.G., Curran, N.M., Lovering, E.G., Matsui, F.F., Robertson, D.L., Determination of hydrazine in pharmaceuticals. Part 1. Isoniazid, Can. J. Pharm. Sci., 16(1), 15-19, (1981).
- Calpena, A.C., Escribano, E., Fernández, C., Validación de los métodos analíticos, Farmacia Clínica, (7), 9, 749-758, (1990).
- Canefe, K., Kaynar, N., Beten, D.B., The investigation of the release kinetics of β -pyridyl carbinol retard with different dissolution rate methods, S.T.P. Pharma, (1), 13-17, (1990).
- Carli, F., Colombo, I., Influence of porosity on the contact angle of non-wettable solids, J. Pharm. Pharmacol., (6), 404-405, (1983).
- Carlin, A., Gregory, N., Simmons, J., Stability of isoniazid in isoniazid syrup, formation of hydrazine, J. Pharm. Biomed. Anal., 17(4-5), 885-90, (1998).
- Carlson, J.A., Mann, H.J., Canafax, D.M., Effect of pH on disintegration and dissolution of ketoconazole tablets, Am. J. Hosp. Pharm., 40(8), 1334-6, (1983).
- Carr, G.P.R., Fish, B.J., Control of Impurities in Isoniazid Tablets, Anal. Proc., 20, 181-185, (1983).
- Casallerrey, M., Souto, C., Concheiro, A., Gomez Amoza, JL., Martinez Pacheco, R., A comparison of cellactose with two ad hoc processed lactose-cellulose blends as direct compression excipients, Chem. Pharm. Bull., 48(4), 458-63, (2000).
- Castro Cels, M., Gascón Fora, S., Pujol Forn, M., Sans Roca, J.M., Vicente Pla, L., Validación de Métodos Analíticos, Monografía A.E.F.I, (1989).
- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid, España, 2001), pp. 227-233.
- Çelik, M., Ong, J.T.H., Chowhan, Z.T., Samuel, G.J., Compaction simulator studies of a new drug substance: effect of particle size and shape, and its binary mixtures with microcrystalline cellulose, Pharm. Develop. Tech., 1(2), 119-126, (1996).
- Chapron, D.J, Blum, M.R, Kramer, P.A, Evidence for a trimodal pattern of acetylation of isoniazid in uremic subjects, J. Pharm. Sci., 67(7), 1018-19, (1978).
- Chebli, C., Cartilier, L., Cross-linked cellulose as a tablet excipient: A binding/disintegrating agent, Int. J. Pharm., 171(1), 101-10, (1998).

- Chin, T.W.F, Loeb, M, Fong, I.W, Effects of an acidic beverage (Coca-Cola) on absorption of ketoconazole, *Antimicrob. Agents Chem.*, 1671-75, (1995).
- Colbourn, E.A., Rowe, R.C., Modelling and Optimization of a Tablet Formulation Using Neural Networks and Genetic Algorithms, *Pharm Technol. Eur.*, 8 (9), 46-59, (1996).
- Consenso Nacional para el control de la Tuberculosis en España, Fondo de Investigación Sanitaria, (Ministerio de Sanidad y Consumo, Paseo del Prado, 18, 28014, Madrid, España, 1997).
- Cordoba Borrego, M., Cordoba Díaz, M., Moreno Cerezo, J.M., Cordoba Díaz, D., Influencia de la formulación y de los agentes hidrotropicos en la disponibilidad de comprimidos de compresión directa, *Industria Farmacéutica* 5, 47-51, (1996).
- Córdoba Borrego, M., Córdoba Díaz, M., Reillo, A., Cienfuegos, J., Validation of a method to study the dissolution behaviour of Norfloxacin Tablets, *Pharm. Acta Helvetiae*, 70, 339-342, (1995).
- Córdoba Borrego, M., del Río Alvarez, L.A., Aportación a la preformulación y formulación farmacéutica de la Indometacina como sustancia policristalina, Memoria Tesis Doctoral, Ftad. de Farmacia, U.C.M., (1990).
- Córdoba Borrego, M., El-Sousi, S., Diseño y formulación de comprimidos de paracetamol con nuevos lubricantes y estudio estadístico comparativo de sus constantes físicas con formas comerciales. Memoria Tesis Doctoral, Ftad. Farmacia, UCM, (1988).
- Córdoba Borrego, M., Moreno Cerezo, J.M., Córdoba Díaz, M., Córdoba Díaz, D., Preformulación y desarrollo galénico de nuevas formulaciones por compresión directa con agentes hidrotropicos, *Ind. Farm. Invest. y Tecnol.*, 4, 65-70, (1996).
- Córdoba Borrego, M., Sanroma Bordallo, J.L., Determinación por HPLC de 4-epi-anhidro-tetraciclina como producto de degradación en formas orales de tetraciclina condicionada por nuevos diseños galénicos, Memoria, Tesis Doctoral. Ftad. de Farmacia, UCM., 53-54, (1991).
- Córdoba Díaz, D., Córdoba Borrego, M., Influencia del diseño galénico en la eficacia farmacológica de comprimidos de ketocanazol e isoniazida con interacción alcalina, Tesina de Licenciatura. Ftad. de Farmacia, UCM., 50-51, (1997).
- Córdoba Díaz, D., Córdoba Díaz, M., Awad, S. y Córdoba Borrego, M., Effect of Pharmacotechnical Design on the In-Vitro Interaction of Ketoconazole with Non-Systemic Antacids, *Int. J. Pharm.*, 226, 61-8, (2001).
- Córdoba Díaz, D., Córdoba Díaz, M., Córdoba Borrego, M., Moreno Cerezo, J.M., Nuevos diseños de preformulación en comprimidos de ketoconazol por compresión directa, *Industria Farmacéutica*, (4), 93-98, (2000).
- Córdoba Díaz, M., Córdoba Borrego, M. y Córdoba Díaz, D., Influence of pharmacotechnical design on the interaction and availability of norfloxacin in directly compressed tablets with certain antacids, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26 (2), 159-166, (2000).
- Córdoba Díaz, M., Córdoba Borrego, M., Estudio de la interacción y biodisponibilidad de fluorquinolonas con antiácidos no sistémicos en función de nuevos diseños galénicos y su farmacotecnia, Memoria Tesis Doctoral, Facultad de Farmacia, UCM, (1997).

- Corsico, G., Valutazione critica di tecniche per l'analisi granulometrica di eccipienti farmaceutici, *Boll. Chim. Farm.*, 132 (4), 129-135, (1993).
- Coulibaly, S., Konan, Y.D., Danho, A.J., Bamba, M., Disponibilité de la théophylline sous forme de dragée. Influence du pH et de la vitesse d'agitation sur la cinétique de dissolution d'une spécialité, *S.T.P. Pharma*, (1), 21-27, (1988).
- Crowe, A., Morgan, E.H., Effects of chelators on iron uptake and release by the brain in the rat, *Neurochem. Res.*, 19(1), 71-6, (1994).
- D'Arcy, P.F., McElroy, J.C., Drug-antacid interactions: assessment of clinical importance., *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 21(8), 607-17, (1987).
- Dalet Escrivà, F. Protocolo de la tuberculosis, EN, Dalet Escrivà, F., Laplana Montserrat, F, Gestión de la farmacia comunitaria y protocolos de atención farmacéutica (Ediciones Mayo S.A., Barcelona, España, 1998), pp. 329-332.
- Dalmau Roch, R., Suñe Negre, J.M., Cemeli, Pons, J., Control de Calidad en la Industria Farmacéutica: Concepto de Validación, *Industr. Fca. Invest. y Tecnol.*, Nº 3, 85-91, (1989).
- Davidson, A.G., Dawodu, T.O., Difference spectrophotometric assay of 5-hydroxymethylfurfuraldehyde in hydrolysed pharmaceutical syrups -II. Isoniazid reagent, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 6(1), 61-66, (1988).
- Davidson, A.G., Assay of hydrazine in isoniazid and its formulations by difference spectrophotometry, *Analyst*, 107(4), 422-27, (1982).
- De Boer, J.H., Bolhuis, G.K., Doorhbos, D.A., Comparative evaluation of multi-criteria decision making and combined contour plots in optimization of directly compressed tablets, *Eur. J. Pharma. Biopharm.*, 37 (3), 159-65, (1991).
- Defilippi, A., Piancone, G., Costa Laia, R., Balla, S., Tibaldi, G.P, HPLC with UV detection and diode-array UV confirmation of isonicotinic acid hydrazide in cattle milk, *J. Chromatogr. B. Biomed. Appl.*, 656/2, 466-71, (1994).
- Defilippi, A., Piancone, G., Costa Laia, R., Tibaldi, G.P, An HPLC screening method for the detection of isonicotinic acid hydrazide in cattle milk, *Chromatographia*, 40(3/4), 170-74, (1995).
- Deol, P., Khuller, G.K., Lung specific stealth liposomes: stability, biodistribution and toxicity of liposomal antitubercular drugs in mice, *Biochim. Biophys. Acta*, 1334(2-3), 161-72, (1997).
- Devani, M.B., Shishoo, C.J., Doshi, K.J, Kinetic study on isoniazid-hydrazone formulation with different sugars and their significance in bioavailability of isoniazid, *Ind. J. Pharm. Sci*, 269, Nov-Dic, (1979).
- Devani, M.B., Shishoo, C.J., Doshi, K.J., Patel, H.B, Kinetic studies of the interaction between isoniazid and reducing sugars, *J. Pharm. Sci*, 74(4), 427-32, (1985).
- Devani, M.B., Shishoo, C.J., Patel, H.B., Bhalara, D.D, Spectrophotometric determination of isoniazid in presence of its hydrazones, *J. Pharm. Sci*, 67 (5), 661-663, (1978).
- Devise, B., Delacourte, A., Guyot, J.C., Traisnel, M., Rhéologie des poudres pharmaceutiques, principes fondamentaux et mise en évidence, *Sci. Tech. Pharm.*, 4, (1), 37-60, (1975).

- Diccionario de la Lengua Española, Real Academia Española, vigésima primera edición, Madrid, 1992.
- Diebold, SM., Dressmann, JB., De- and Reareation of aqueous media for dissolution testing, Pharm. Ind., 60(4), 254-9, (1998).
- Dooley, KL., Hansen, EB., Sheldon, WG., Beland, FA., Fourteen-day, repeat-dose toxicity evaluation of aconiazide administered orally to male and female Fischer 344 rats, J. Am. Coll. Toxicol., 12(4), 329-36, (1993).
- Dressman, J.B., Amidon, G.L., Reppas, C., Shah, V.P., Dissolution Testing as a Pronostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms, Pharm. Res., 15(1), 11-22, (1998).
- Efentakis, M., Manitaras, C., Evaluation of characteristics of some direct compression excipients and their influence on salbutamol dissolution from hard gelatin capsules and tablets, STP Pharma Sciences, 9(2), 211-14, (1999).
- El-Brashy, A.M, El-Ashry, S.M, Colorimetric and titrimetric assay of isoniazid, J. Pharm. Biomed. Anal, 10(6), 421-26, (1992).
- Ertel, K.D., Cartensen, J.T., Chemical, Physical, and Lubricant Properties of Magnesium Stearate, J. Pharm. Sci., 77, (7), 625-629, (1988).
- Esnal, M.J. Crónicas: los farmacéuticos vascos controlarán el tratamiento de la tuberculosis en los drogodependientes. El Farmacéutico 222, 38, (1999).
- Estrada, L., López, R., Díaz, J.J., Lubricant susceptibility of Cellactose and Avicel pH 200: A quantitative relationship, Drug Develop. Ind. Pharm., 26(3), 297-305, (2000).
- Fañanás Lanau, N. Acercamiento al tratamiento actual de la tuberculosis. El Farmacéutico 231, 87-96, (1999).
- Fassishi, A.R., Kaufen, I., The effect of compressibility and powder flow properties on tablet weight variation, EN, Rubinstein, M.H., Pharmaceutical Technology: Tableting Technology, Vol. 1, (Ellis Horwood Limeted, Market Gross Home, Cooper Street, Chichester, West Sussex, PO19 1EB, England, 1987), pp. 189-202.
- Fernández, A., Validación de Métodos Analíticos. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Departamento de Estabilidad. Habana (Cuba), (1997).
- Fernández, B. y Benedí, J. Fármacos de acción gástrica: antiácidos, Acofar, 335 (9). 35-39, (1995).
- Fernández, B. y Benedí, J. Úlcera péptica gastroduodenal I, Acofar, 336 (10). 38-45, (1995).
- Fernández, B. y Benedí, J. Úlcera péptica gastroduodenal II, Acofar, 337 (11). 44-50, (1995).
- Fernández, AM., Rabasco, A.M., Importancia de los Polvos en Tecnología Farmacéutica, Industr. Fca. Invest. y Tecnol., (2), 115-118, (1987).
- Ferrari, F., Geddo, A.W., Gazzaniga, C., Caramella, C., Conte, U., Water uptake to fast disintegrating tablets and Weibull function, S.T.P. Pharma, (6), 481-484, (1988).

- Flórez, J., Araujo, J.A., Mediavilla, A., Farmacología Humana, 3ª Ed., (Masson, SA, Ronda General Mitre, 149, 08022, Barcelona, España, 1997), pp. 767-770.
- Font, E., La hiperacidez gástrica y los antiácidos, OFFARM, 17(3), 48-54, (1998).
- Formas orales sólidas, Monografías Galénicas de Laboratorios Glaxo, Madrid, (1993).
- Gai, M.N., Carvallo, M.S., Garín, B., Monasso, M.I., Arancibia, A., Influencia del tiempo de mezclado en las características biofarmacéuticas de comprimidos de sulfadiazina y paracetamol, Ciencia e Industria Farmacéutica (2ª ep), (6), 44-50, (1987).
- Gaitonde, C.D, Pathak, P.V, Rapid and sensitive estimation of isoniazid pirazynamide and rifampicin in combined dosage form by reversed-phase liquid chromatography, Drug Dev. Ind. Pharm, 17(9), 1201-1214, (1991).
- Gallicano, K, Sahai, J, Zaror-Behrens, G, Pakuts, A, Effect of antacids in didanosine tablet on bioavailability of isoniazid, Antimicrob. Agents Chemother., 38(4), 894-97, (1994).
- Gangadharam, P.R., Kailasam, S., Ashtekar, D.R., Wise, D.L., Release of isoniazid for prolonged periods from a biodegradable polymer under several in vitro and simulated in vivo conditions and in animals, J. Controlled Release, 26(8), 87-98, (1993).
- García, P., Sánchez-Arcilla, I., Aranda, D., Programa Municipal de Tuberculosis, Ayuntamiento de Madrid. Area de Salud y consumo. Departamento de Salud. (Ediciones Díaz de Santos S.A., Madrid, España, 1999).
- Garr, J.S. y Rubinstein, M.H., Compaction Properties of a Cellulose-Lactose Direct-Compression Excipient, Pharm. Technol. Int., 3 (1), 24-27, (1991).
- Ghazy, F.S, Kimura, T, Muranishi, S, Sezaki, H, An anomalous effect of the intermediate products of riboflavine photolysis on the intestinal absorption of poorly absorbed water-soluble drugs in rats, J. Pharm. Pharmacol., 27(4), 268-72, (1975).
- Giannola, L.I, Giammona, G, Alotta, R, Pro-drugs of isoniazid: synthesis and diffusion characteristics of acyl derivates, Pharmazie, 47(6), 423-425, (1992).
- Gil Aguado, A., Tratamiento de la tuberculosis, EN, Cañedo, T., Gil, A., Gómez, E., Ortega, A., Tuberculosis. Laboratorio y Clínica, Asociación Española de Farmacéuticos Analistas, San Sebastián, (1986).
- Glynn, J.R., Resurgence of tuberculosis and the impact of HIV infection, Brith. Med. Bull., 54(3), 579-93, (1998).
- Gómez, J.L., Martínez, R., Vila, J.L., Efecto del proceso de compresión sobre las características galénicas de los comprimidos, C.I.F. (2ª ép), (6), 217-224, (1987).
- Goñi Leza, M.M. y Martín Bachiller, C., Estadística aplicada al medicamento, EN Fauli i Trillo, C., Tratado de Farmacia Galénica, (Luzán S S.A. de Ediciones, Madrid, España, 1993), pp. 25-46.
- Gordon, M.S., Chowhan, Z.T., Effect of Tablet Solubility and Hygroscopicity on Disintegrant Efficiency in Direct Compression Tablets in Terms of Dissolution, J. Pharm. Sci., 76, (12), 907-909, (1987).

- Graf. E., Ghanem, A.H., Mahmoud, H., Studies on the direct compression of Pharmaceuticals 8: Role of liquid penetration and humidity on tablet formulations Pharm. Ind., 44, 200-203, (1982).
- Grange, J.M., Winstanley, P.A., Davies, P.D., Clinically significant drug interactions with antituberculosis agents, Drug Saf., 11(4), 242-51, (1994).
- Griffith, M.E., Bodily, H.L., Stability of antimicobacterial drugs in susceptibility testing, Antimicrob. Agents Chemother., 36(11), 2398-402, (1992).
- Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos (GMP), Vol. 4, Comisión Europea, (1989).
- Guías de Correcta Fabricación de Medicamentos de la Comunidad Europea, (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Consumo, Paseo del Prado, 18, 28014, Madrid, España, 1992).
- Guidance for Industry Dissolution. Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. <http://www.fda.gov/cder/guidance.html>
- Gurumurthy, P., Krishnamurthy, M.S., Nazareth, O., Parthasarathy, R., Sarma, G.R., Somasundaram, P.R., Trypathy, S.P., Ellard, G.A., Lack of relationship between hepatic toxicity and acetylator phenotype in three thousand South Indian patients during treatment with isoniazid with tuberculosis, Am. Rev. Resp. Dis., 129, 58-61, (1984).
- Guyot, J.C., Delacourte, A., Traisnel, M., Comment devrait-on aborder la mise au point des comprimés?, Sci. Tech. Pharm., (10), 459-468, (1980).
- Haase, M., Stability Testing Requirements for Biotechnological and Biological Products: An ICH Step 2 Guideline, Pharm. Technol. Eur., 9 (7), 28-36, (1995).
- Hansen, E.B., Dooley, K.L., Thompson, H.C., High-performance liquid chromatographic analysis of the antituberculosis drugs aconiazide and isoniazid, J. Chromatogr. B. Biomed. Appl., 670(2), 259-66, (1995).
- Hanson, W.A., Handbook of Dissolution Testing, (Hanson Research Corp., Springfield, USA, 1991).
- Haribhakti, R.P., Sheen, P.C., Lee, J.M., Olson, T.S., Koch, T.M., Evaluation of a direct compression manufacturing process, Proceedings American Associations of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, Vol. 1, N° 1, San Francisco, CA (USA), (1998).
- Hava, M., Hurwitz, A., The relaxing effect of aluminium and lanthanum on rat and human gastric smooth muscle in vitro, Eur. J. Pharmacol., 7, 156-160, (1973).
- Heinz, R., Wolf, H., Schuchmann, H., End. L., Kolter, K., Formulation and development of tablets based on Ludipress and scale-up from laboratory to production scale, Drug Develop. Ind. Pharm., 26(5), 513-21, (2000).
- Helman, J., Farmacotecnia Teoría y Práctica, Vol VI., (Continental, S.A., México DF, México, 1982), pp. 1747-52.
- Hernández, R.M., Rodríguez, A., Calvo, B., Pedraz, J.L., Bonferoni, C., Sangalli, M.E., Caramella, C., Conte, U., Domínguez-Gil, A., Evaluación biofarmacéutica de comprimidos de sulfato de salbutamol elaborados con hidroxipropilmetilcelulosa, Ind. Farm. Invest. y Tecnol., 2, 39-45, (1994).

- Hnasten, P.D., Drug interactions 5th Ed. (Lea & Febiger, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 1985).
- Holdiness, M.R., Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of antituberculosis antibiotics, *Clin. Pharmacokinet.*, 10, 532-534, (1985).
- Holdiness, M.R., Clinical Pharmacokinetics of the Antituberculosis Drugs, *Clin. Pharmacokinet.*, 9, 511-544, (1984).
- Holgado, M.A., Caraballo, I., Alvarez, J., Fernández, M., Fernández, M., Rabasco, A., Influence of diluents and manufacturing method on the in vitro dissolution of carteolol hydrochloride matrix tablets *Int. J. Pharm.*, 118 (2), 151-160, (1995).
- Holman, L.E.; Marshall, K., Calibration of a compaction simulator for the measurement of tablet thickness during compression, *Pharm. Res.*, 10(6), 816-821, (1993).
- Horisawa, E., Danjo, K., Sunada, H., Influence of granulating method on physical and mechanical properties, compression behavior, and compactability of lactose and microcrystalline cellulose granules, *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 26(6), 583-593, (2000).
- Hsing-Chu, Hsu y Chu-Sheng, Chien, Validation of Analytical Methods: A Simple Model for HPLC Assay Methods, *J. Food & Drug Anal.*, 2 (3), 161-176, (1994).
- Hsu, K.Y., Ho, Y., Determination of isoniazid methanesulphonate and its metabolites in rabbit blood by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, 493(2), 305-312, (1989).
- Hsu, KY., Tien, PW., Metabolic kinetics of isoniazid in rabbits, *Asia Pac. J. Pharmacol.*, 3, 77-84, (1988).
- Hurley, L., Andersen, B.R., Biodegradable implants from poly-(alpha-hydroxy acid) polymers for isoniazid delivery, *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 3(11), 1015-24, (1999).
- Hurwitz, A, Gastrointestinal drug absorption effects of antacids, EN, Morselli, P.L, Garattini, S., Cohen, S.N, Drug interactions, (North-Holland Publishing Company, The Netherlands, 1974), pp. 21-31.
- Hurwitz, A, Schlozman, D.L, Effects of antacids on gastrointestinal absorption of isoniazid in rat and man, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 109, 41-47, (1974).
- Hussar, D.A, Drug interactions, EN, Swarbrick, J and Boylan, J.C, Encyclopedia of pharmaceutical technology, Vol. 4, (Marcel Dekker Inc, New York USA, 1991), pp. 357-75.
- Hutchings, A., Monie, R.D., Spragg, B.P., Routledge, P.A., High performance liquid chromatographic analysis of isoniazid and acetylisoniazid in biological fluids, *J. Chromatogr.*, 277(14), 385-90, (1983).
- Hutchings, A., Spragg, B.P., Routledge, P.A., Stability of isoniazid and acetylisoniazid in saliva, *Ther. Drug Monit.*, 10(2), 234-36, (1988).
- ICH Topic Q 1A Stability Testing Guidelines: Stability Testing of New Drug Substances and Products. ICH Technical Coordination, Human Medicines Evaluation Unit., The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, UK (1995), <http://www.eudra.org/emea.html>

- Inoue, S., Stability of isoniazid and its related compounds III. Aerobic acid-catalyzed degradation of isoniazid, *Yakugaku Zasshi*, 87(8), 883-88, (1967).
- Inoue, S., Stability of isoniazid and its related compounds V. Oxidative degradation of isoniazid, *Yakugaku Zasshi*, 91(1), 81-87, (1971).
- Inoue, S., Yasumichi, O., Stability of isoniazid and its related compounds VI. Oxidative degradation of isoniazid, *Yakugaku Zasshi*, 91(1), 88-94, (1971).
- Ishino, R., Yoshino, H., Hirakawa, Y., Noda, K., Influence of compression force on consolidation behaviour and dry release property of wax matrix tablets, *Chem. Pharm. Bull.*, 39(12), 3318-22, (1991).
- Ishino, R., Yoshino, H., Hirakawa, Y., Noda, K., Design and preparation of pulsatile release tablet as a new oral drug delivery system, *Chem. Pharm. Bull.*, 40(11), 3036-41, (1992).
- Issopoulou, P.B., Analytical investigations of isonicotinic acid hydrazide (isoniazid). Part 4. Colorimetric determination of microquantities of isoniazid using 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride, *Acta Pharm.*, 41(2), 123-28, (1991).
- Issopoulou, P.B., Economou, P.T., Sensitive colorimetric determination of microquantities of isonicotinic acid hydrazide (isoniazid), *Int. J. Pharm.*, 57(29), 235-39, (1989).
- Jain, N.K., Kulkarni, K., Talwar, N., Controlled-release tablet formulation of isoniazid, *Pharmazie*, 47(4), 277-278, (1992).
- Jiménez, M.R., Borrero, J.M., García, M^a.A., Faulí, C., La formulación a escala oficial e industrial (I). Comprímidos (2^a parte), *El Farmacéutico*, (34), 61-68, (1987).
- Jindal, K.C., Chaudhary, R.S., Singla, A.K., Gangwal, S.S., Khanna, S., Dissolution test method for rifampicin-isoniazid fixed doses formulations, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 12(4), 493-97, (1994).
- Joshi, M.V., Saraf, Y.S., Kashirsagar, N.A., Acharya, V.N., Food reduces isoniazid bioavailability in normal volunteers, *J. Assoc. Physicians India*, 39(6), 470-1, (1991).
- Juppo, A.M., Yliruusi, J., Kervinen, L., The effect of compression speed on disintegration time and tensile strength of lactose, glucose and mannitol tablets, 10^a Conferencia de Tecnología Farmacéutica, Bolonia, Italia, (1991).
- Kakemi, K., Sezaki, H., Inoue, S., Stability of isoniazid and its related compounds II. Base-catalyzed degradation of isoniazid, *Yakugaku Zasshi*, 86(3), 163-68, (1966).
- Kakemi, K., Sezaki, H., Okumura, K., Absorption and excretion of drugs XXXIX: The absorption of isonicotinic acid derivatives from the skeletal muscle in rats, *Chem. Pharm. Bull.*, 17(7), 1332-1338, (1969).
- Kakemi, K., Sezaki, H., Nadar, T., Nishikiori, K., Inoue, S., Yasumichi, O., Stability of isoniazid and its related compounds VII. Stability of isonicotinic acid hydrazide sodium methanesulfonate, *Yakugaku Zasshi*, 91(1), 95-100, (1971).
- Karehill, P.G., Nystrom, C., Studies on direct compression of tablets XXI. Investigations of bounding mechanisms of some directly compressed materials by strength characterization in media with different dielectric constants (relative permittivity), *Int. J. Pharm.*, 61 (3), 251-260, (1990).

- Karlaganis, G., Peretti, E., Lauterburg, B.H., Analysis of isoniazid, acetylhydrazine and (15N2) acetylhydrazine in serum by capillary gas chromatography-ammonia chemical-ionization mass spectrometry, *J. Chromatogr. Biomed. Appl.*, 64(1), 75-84, (1987).
- Khan, K.A., Rhodes, C.T., The concept of dissolution efficiency, *J. Pharm. Pharmacol.*, (27), 48-49, (1975).
- Khopade, A.J., Jain, N.K., Stable multiple emulsion system bearing isoniazid: preparation and characterization, *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 24(3), 289-93, (1998).
- Kiekens, F., Zelko, R., Remon, J.P., Influence of Drying Temperature and Granulation Liquid Viscosity on the Inter- and Intragranular Drug Migration in Tray-Dried Granules and Compacts, *Pharm. Develop. Technol.*, 5(1), 131-137, (2000).
- Kinget, R., Comparison of the Dissolution Behaviour of Tablets Containing the Drug in a Polyethyleneglycol Solid Dispersion with Direct Compressed Tablets, *Pharm. Acta Helv.*, (3), 90-93, (1989).
- Kircherr, H., Determination of hydrazine in plasma by high-performance liquid chromatography., *J. Chromatogr.*, 617(1), 157-62, (1993).
- Knudsen, L., Ciminera, J., Estadística, EN Remington. Farmacia, 17^a ed., Vol. I, (Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana S.A., 1985), pp. 155.
- Kohno, H., Kubo, H., Furukawa, K., Yoshino, N., Nishikawa, T., Fluorimetric determination of isoniazid and its metabolites in urine by high-performance liquid chromatography using in-line derivatization, *Ther. Drug Monit.*, 13(5), 428-32, (1991).
- Kolter, K., Fussnegger, B., Development of tablet formulations using Ludipress LCE as a direct compression excipient, *Proceedings American Associations of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting*, 1(1), San Francisco, CA (USA), (1998).
- Kolter, K., Heinz, R., Fussnegger, B., Compression properties of Ludipress LCE -a new compression excipient-, *Proceedings American Associations of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting*, 1(1), San Francisco, CA (USA), (1998).
- Konkel, P., Mielck, J.B., Associations of parameters characterizing the time course of the tableting process on a reciprocating and on a rotatory tableting machine for high-speed production, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 44(3), 289-301, (1997).
- Koponen, A., Mantyla, R., Klinge, E., Nykanen, S., Männisto, P., Lamminsivu, U., Influence of diet on the rate and extent of bioavailability of isoniazid, *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, 4, 75-83, (1981).
- Kurahashi, H, Kami, H, Sunada, H, Influence of physicochemical properties on drug release rate from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets, *Chem. Pharm. Bull.*, 44(4), 829-32, (1996).
- Labuza, T.P., Interpreting the Complexity of the Kinetics of the Maillard Reaction, EN, Labuza, T.P., Reineccius, G.A., Monnier, V., O'Brien, J., Baynes, J., *Maillard Reactions in Chemistry, Food, and Health*, Spec. Pub. 151, (Royal Soc. Chem., London, UK, 1994), pp.176-81.
- Lachman, L., Lieberman, A., Kanig, J., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* 3^a Ed., (Lea & Febiger, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 1986), pp. 184.

- Lahdenpaa, E., Niskanen, M., Yeirusi, J., Crushing strength, disintegration time and weight variation of tablets compressed from three Avicel PH grades and their mixtures, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 43(3), 315-22, (1997).
- Ley del Medicamento, Ley 25/1990, de 20 de Diciembre (BOE 306 de 22 de Diciembre de 1990).
- Lindahl, A., Ungell, A.L., Knutson, L., Lennernäs, H., Characterization of fluids from stomach and proximal jejunum in men and women, *Pharm. Res.* 14(4), 497-502, (1997).
- LoDico, CP., Levine, BS., Goldberger, BA., Caplan, YH., Distribution of isoniazid in an overdose death, *J. Anal. Toxicol.*, 16(1), 57-9, (1992).
- Loran, J.S., Specifications for Conventional Tablet and Capsule Dosage Forms: Proposed Guidelines, *Pharm. Technol. Int.*, 5 (8), 30-36, (1993).
- Loth, H., Hengstmann, K.D., Enzymatic oxidation of aromatic acyl hydrazides, *Arch. Pharm. Weinham.*, 304(9), 696-701, (1971).
- Lovering, E.G., Matsui, F., Curran, N.M., Robertson, D.L., Sears, R.W., Hydrazine levels in formulations of hydralazine, isoniazid and phenelzine over a 2-year period, *J. Pharm. Sci.*, 72(8), 965-7, (1983).
- Lunn, G., Sansone, E.B., Reductive destruction of dicarbazine, procarbazine hydrochloride, isoniazid and iproniazid, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 44(12), 2519-24, (1987).
- Macheras, P., Supply of the gastrointestinal fluids with drug, EN, Macheras, P., Reppas, C., Dressman, J.B., *Biopharmaceutics of orally administered drugs*, (Ellis Horwood Limited, Hertfordshire, Great Britain, 1995), pp. 35-88.
- Mannisto, P., Mantyla, R., Klinge, E., Nykanen, S., Kopenen, A., Influence of various diets on the bioavailability of isoniazid, *J. Antimicrob. Chemother.*, 10, 427-34, (1982).
- Manual de Interacciones de los Medicamentos, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid, (1989).
- Martínez, R., Llabrés, M., Vila, J.L., Gómez, J., Estimación de la velocidad intrínseca de disolución en sistemas de disolución sin recirculación de fluido y sin reservorio de acumulación, *C.I.F. (2ª ép)*, 189-192, (1986).
- Martinez-Calatayud, J., Sagrado-Vives, S., Sanmiguel-Roche, F., FIA-fluorimetric determination of isoniazid, *Pharmazie*, 44(5), 351-52, (1989).
- Martínez-Pacheco, R., Vila-Jato, J.L., Souto, C., Gómez-Amoza, J.L., The effect of maximum compression force and drug content on compression force-time profile parameters, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16(2), 243-54, (1990).
- Martinez-Pacheco, R., Vila-Jato, J.L., Souto, C., Gomez-Amoza, J.L., Prediction of tablet properties by compression force-time profile parameters, *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 16(2), 231-41, (1990).
- Martins, J.M., Farinha, A., Uniformity of dosage units-comparative study of methods and specifications between Eur. Pharm. 3rd and USP 23, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 18, 487-95, (1998).

- Masteau, AU., Thomas, G., Modelling to understand porosity and specific surface area changes during tableting, *Powder Technol.*, 101(3), 240-8, (1999).
- Matsuda, Y., Minamida, Y., Hayashi, S., Comparative Evaluation of Tablet Lubricants: Effect of Application Method on Tablet Hardness and Ejectability after Compression, *J. Pharm. Sci.*, (8), 1155-1160, (1976).
- Matsui, F.F., McErlane, K.M., Lovering, E.G., Robertson, D.L., Thin layer chromatographic procedures for the detection, identification and estimation of hydrazine in isoniazid preparations, *Can. J. Pharm. Sci.*, 13(7), 71-72, (1978).
- Matsuki, Y., Katakuse, Y., Matsuura, H., Kiwada, H., Goromaru, T., Effects of glucose and ascorbic acid on absorption and first pass metabolism of isoniazid in rats, *Chem. Pharm. Bull.*, 39(2), 445-448, (1991).
- McKenna, A., McCafferty, F., Effect of particle size on the compaction mechanism and tensile strength of tablets, *J. Pharm. Pharmacol.*, (6), 347-351, (1981).
- Merckku, P., Yliruusi, J., Kristoffersson, E., Particle size determination of some pharmaceutical fillers by laser light diffraction. Part II, *Acta Pharm. Nord.*, 4 (4), 265-270, (1992).
- Métodos de Farmacotecnia, EN, Real Farmacopea Española, 1ª Ed., (Ministerio de Sanidad y Consumo, Paseo del Prado, 18, 28014, Madrid, España, 1997), pp. 131-150
- Mims, C., Playfair, J., Roitt, I., Wakelin, D., Williams, R., Infecciones en el huesped inmunocomprometido, EN, Microbiología Médica, 2ª Ed. (Harcourt Brace España S.A., Madrid, España, 1999), pp. 342-58.
- Miralles Martin, P., Tratamiento y profilaxis de la tuberculosis en la infección por virus de la inmunodeficiencia humana, EN, Nájera, R., González, J.M., Reuniones de Consenso sobre la Infección por V.I.H., Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA, Madrid, (1995).
- Miseta, M., Pintye, K., Szabo, P., Szalay, L., Saghi, P., Investigation of new commercial sodium starch glycolate products, *Pharm. Ind.*, 55 (5), 515-518, (1993).
- Mitchell, J.R., Thorgeirsson, U.P., Black, M., Timbrell, J.A., Snodgrass, W.R., Potter, W.Z., Jollow, D.W., Keiser, H.R., Increased incidence of isoniazid hepatitis in rapid acetylators: Possible relation to hidrazine metabolites, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 18, 70-79, (1975).
- Moffat, AC., Jackson, JV., Moss, MS., Widdop, B., Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material, 2nd Ed, (The Pharmaceutical Press, Lamberth High Street, London SE1 7JN, UK, 1986), pp. 688-89.
- Mollica, J.A., Ahuja, S., Cohen, J., Stability of Pharmaceuticals, *J. Pharm. Sci.*, (4), 443-466, (1978).
- Monedero Perales, M.C., Muñoz-Ruiz, A., Velasco Antequera, M.V., Jiménez-Castellanos, M.R., Study of the compaction mechanisms of lactose-based direct compression excipients using indentation hardness and Heckel plots, *J. Pharm. Pharmacol.*, 46, 177-181, (1994).
- Morris, L.E., Schwartz, J.B., Isolation of densification regions during powder compression, *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 21(4), 427-446, (1995).

- Muhammad, N., Newton, J.M., The influence of pH of dissolution fluid and particle size of drug on the in-vitro release of drug from hard gelatin capsules, *J. Pharm. Pharmacol.*, (6), 345-349, (1982).
- Muñoz, N., Ferrero, C., Muñoz-Ruiz, A., Velasco, M.V., Jiménez-Castellanos, M.R., Effect of Explotab on the tabletability of a poorly soluble drug, *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 24(8), 785-91, (1998).
- Muñoz-Ruiz, A., Borrero-Rubio, JM., Jiménez-Castellanos, M.R., Rheology of a new excipient for direct compression: 'Ludipress', *Pharm. Acta Helv.*, 67(8), 223-6, (1992).
- Muñoz-Ruiz, A., Monedero Perales, M.C., Velasco Antequera, M.V., Payán Villar, T., Muñoz-Muñoz, N., Jiménez-Castellanos, M.R., Rheology and compression characteristics of lactose based direct compression excipients, *Int. J. Pharm.*, 95, 201-207, (1993).
- Murray, M., Uraizee, S., Sakr, A., Preliminary investigations of the suitability of the USP Uniformity of Dosage Units tests for evaluating the uniformity of powder blends and their corresponding tablets, *Pharm. Ind.*, 57 (3), 256-262, (1995).
- Normas de Correcta Fabricación y Control de Calidad de Medicamentos. Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo del 19 de Abril de 1985, (BOE, 103 del 30).
- Nyqvist, H., Lundgren, P., Nystrom, C., Wadsten, T., Studies on the physical properties of tablets excipients. I. Adsorption of drugs to cellulose used in tablets, *Acta Pharm. Suec.*, 15(2), 150-59, (1978).
- Okutgen, E., Hogan, J., Aulton, M., Effects of tablet core dimensional instability on the generation of internal stresses within film coats. Part I: Influence of temperature changes during the film coating process, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 17 (9), 1177-1189, (1991).
- Otten, H., Plempel, M., Siegenthaler, W., Reaction of isoniazid with antacids and food, *Antibioticka Fiebel*, 598-610, (1975).
- Paronen, P., Heckel plots as indicators of elastic properties of pharmaceuticals, EN, Rubinstein, M.H., *Pharmaceutical Technology: Tableting Technology*, Vol. 1, (Ellis Horwood Limited, Market Gross Home, Cooper Street, Chichester, West Sussex, PO19 1EB, England, 1987), pp. 139-144.
- Patankar, L., Bajaj, A., Formulation of rifampicin and isoniazid granules for reconstitution, *Indian J. Pharm. Sci.*, 56(5), 169-73, (1994).
- Patel Y.P., Shah, N., Bhoir, I.C., Sundaresan, M., Simultaneous determination of five antibiotics by ion-pair high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, 828(1-2), 287-90, (1998).
- Paulsen, O., Höglund, P., Nilsson, L.G., Gredeby, H., No interaction between H2 blockers and isoniazid, *Eur. J. Respir. Dis.*, 68(4), 286-90, (1986).
- Peidró, J., Jiménez, N., Análisis comparativo de la calidad de diferentes antiácidos comercializados en España, *Revista A.E.F.H.*, (1), 43-47, (1984).
- Peidró, J., Jiménez, N., Herrero, R., Medicamentos antiácidos: cinética de reacción frente al ión hidronio, *C.I.F. (2ª ép)*, (6), 86-93, (1987).
- Pellicer, S., Martín, C., Goñi, M., Estudio Comparativo de Tres Métodos de Disolución sobre Comprimidos de Hidroclorotiazida, *Ind. Farm. Invest. y Tecnol.*, 6, 115-18, (1990).

- Peloquin, C.A., Bulpit, A.E., Jaresko, G.S., Jelliffe, R.W., Childs, J.M., Nix, D.E., Pharmacokinetics of ethambutol under fasting conditions, with food, and with antacids, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 43(3), 568-72, (1999).
- Peloquin, C.A., Bulpit, A.E., Jaresko, G.S., Jelliffe, R.W., James, G.T., Nix, D.E., Pharmacokinetics of pyrazinamide under fasting conditions, with food, and with antacids, *Pharmacotherapy*, 18(6), 1205-11, (1998).
- Peloquin, C.A., Jaresko, G.S., Yong, C.L., Keung, A.C., Bulpit, A.E., Jelliffe, R.W., Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin and pyrazinamide, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 41(12), 2670-9, (1997).
- Peloquin, C.A., MacPhee, A.A., Berning, S.E., Malabsorption of antimycobacterial medications, *N. Engl. J. Med.*, 329(15), 1122-3, (1993).
- Peloquin, C.A., Namdar, R., Singleton, M.D., Nix, D.E., Pharmacokinetics of rifampin under fasting conditions, with food, and with antacids, *Chest*, 115(1), 12-18, (1999).
- Peloquin, C.A., Nitta, A.T., Burman, W.J., Brudney, K.F., Miranda-Massari, J.R., McGuinness, M.E., Berning, S.E., Gerena, G.T., Low antituberculosis drug concentrations in patients with AIDS, *Ann. Pharmacother.*, 30(9), 919-25, (1996).
- Peloquin, C.A., James, G.T., Craig, L.D., Kim, M., McCarthy, E.A., Ikle, D., Iseman, M.D., Pharmacokinetic evaluation of aconiazide, a potentially less toxic isoniazid prodrug, *Pharmacotherapy*, 14(4), 415-23, (1994).
- Peloquin, C.A., Maldonado, W.T., Laplante, S., Controversies in the management of *Mycobacterium avium complex* infection in AIDS patients, *Ann. Pharmacother.*, 27(7-8), 928-37, (1993).
- Pesonen, T., Paronen, P., The effect of particle and powder properties on the mechanical properties of directly compressed cellulose tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16 (1), 31-54, (1990).
- Pischetsrieder, M., Severin, T., The Maillard Reaction of Disaccharides, EN, Labuza, T.P., Reineccius, G.A., Monnier, V., O'Brien, J., Baynes, J., Maillard Reactions in Chemistry, Food, and Health, Spec. Pub. 151, (Royal Soc. Chem., London, UK, 1994), pp.37-42.
- Plaizier Vercammen, J.A. y Van den Bossche, H., Evaluation of the tableting properties of a new excipient for direct compression, *Drugs Made Ger.*, 36(4), 133-7, (1993).
- Plaizier, J.A., Van Damme, J.G., De Nève, R.E., Spectrophotometric determination of hydrazides with 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinones, *Anal. Chem.*, 48(11), 1536-38, (1976).
- Polli, J.E., Rekhi, G.S., Augsburger, L.L., Shah, V.P., Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets, *J. Pharm. Sci.*, 86(6), 690-700, (1997).
- Powder flow properties, EN, Wells, J.I., Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances, (Ellis Horwood Limited, Market Gross Home, Cooper Street, Chichester, West Sussex, PO19 1EB, England, 1998), pp. 209-14.
- Protocolo de tuberculosis respiratoria y meningitis tuberculosa, Centro Nacional de Epidemiología. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. (Ministerio de Sanidad y Consumo, Paseo del Prado, 18, 28014, Madrid, España, 1996).

- Ramadan, E.M., New approach to ocular disposition of isoniazid in tuberculosis, *Pharm. Ind.*, 60(9), 808-11, (1998).
- Rawle, A., The importance of Particle Size Analysis in the Pharmaceutical Industry Malvern Instruments Ltd., documento interno, (1996).
- Real Farmacopea Española 1ª Ed., (Ministerio de Sanidad y Consumo, Paseo del Prado, 18, 28014, Madrid, España, 1997), pp. 1185.
- Reillo, A., Córdoba Borrego, M., Escalera, B., Sellés, E., Córdoba Díaz, M., Prediction of Sulfamethizole solubility in dioxane-water mixtures, *Die Pharmazie*, 50, 472-475, (1995).
- Remon, J.P., Belpaire, F., Van Severen, R., Brueckman, P., Interaction of antacids with antiarrhythmics V. Effect of aluminium hydroxide and magnesium oxide on the bioavailability of quinidine, procainamide and propranolol in dogs, *Arzneim. -Forsch./Drug Res.* 33 (I), 1, 117-120 (1983).
- Revesz, P., Hodi, K., Bogнар, J., Peter, I., Stability testing of tablets containing Ludipress, *Gyogyszereszet*, 39(4), 285-8, (1995).
- Richardson, DR., Mobilization of iron from neoplastic cells by some iron chelators is an energy-dependent process, *Biochim. Biophys. Acta*, 1320(1), 45-57, (1997).
- Richardson, DR., Tran, EH., Ponka, P., The potential of iron chelators of the pyridoxal isonicotinoyl hydrazone class as effective antiproliferative agents, *Blood*, 86(11), 4295-306, (1995).
- Robert, O., Williams I., McGinity, J., Compaction Properties of Microcrystalline Cellulose and Sodium Sulfathiazole in Combination with Talc or Magnesium Stearate, *J. Pharm. Sci.*, (12), 1025-1035, (1989).
- Roth, H.J., Kleeman, A., *Pharmaceutical Chemistry Vol 1*, (Ellis Horwood Limited, Market Gross Home, Cooper Street, Chichester, West Sussex, PO19 1EB, England, 1988), pp. 252-53.
- Ruiz-Navarro, M.D., Valero, J.D., The mechanisms of disease by *Mycobacterium tuberculosis* and their implications for prophylaxis in HIV-positive patients, *Medicina Clínica*, 113(4), 150-55, (1999).
- Sadowski, D.C., Drug interactions with antacids. Mechanisms and clinical significance, *Drug Saf.*, 11(6), 395-407, (1994).
- Safwat, S.M, Omar, F.A, Preparation and evaluation of isoniazid microcapsules, *STP Pharma Sci.*, 3(5), 398-403, (1993).
- Sahai, J., Gallicano, K., Swick, L., Tailor, S., Cameron, D.W., Reduced plasma concentrations of antituberculosis drugs in patients with HIV infection, *Ann. Intern. Med.*, 127, 289-93, (1997).
- Sakr, A., Bose, M., Menon, A., Comparative effectiveness of super disintegrants on the characteristics of directly compressed triamterene hydrochlorothiazide tablets, *Pharm. Ind.* 55 (10), 953-957, (1993).
- Sakr, A., Bose, M., Taulbee, J., Effect of accelerated storage conditions on the characteristics of triamterene/hydrochlorothiazide directly compressed tablets, *Pharm. Ind.*, 55 (2), 180-186, (1993).

- Salto, A., Franquesa, N., Acidez, reflujo y ardor: un trío corrosivo, *El Farmacéutico* 209, 48-68, (1998).
- Sánchez, I., Ussetti, P., Melero, C., Rey, R., Protocolo terapéutico de la tuberculosis en pacientes no inmunocomprometidos. Criterios de seguimiento y valoración de la toxicidad, *Medicine*, 7(79), 3701-6, (1998).
- Sánchez, I., Ussetti, P., Melero, C., Rey, R., Tuberculosis: aspectos epidemiológicos. Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico, *Medicine*, 7(79), 3666-71, (1998).
- Sanfeliu, C., Wright, J.M., Kim, S.U., Neurotoxicity of isoniazid and its metabolites in cultures of mouse dorsal root ganglion neurons and hybrid neuronal cell line, *Neurotoxicology*, 20(6), 935-44, (1999).
- Schildcrout, S., Rheology of pharmaceutical granulations, *J. Pharm. Pharmacol.*, (8), 502-505, (1984).
- Schmidt, PC., Rubensdorfer, CJW., Evaluation of Ludipress as a multipurpose excipient for direct compression. Part I: Powder characteristics and tableting properties, *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 20(18), 2899-925, (1994).
- Schmidt, PC., Rubensdorfer, CJW., Evaluation of Ludipress as a multipurpose excipient for direct compression. Part II: Interactive blending and tableting with micronized glibenclamide, *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 20(18), 2927-52, (1994).
- Schmidt, PC., Vogei, PJ., Force-time-curves of a modern rotary tablet machine I. Evaluation techniques and characterization of deformation behaviour of pharmaceutical substances, *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 20(5), 921-34, (1994).
- Seifart, H.I., Gent, W.L., Parkin, D.P., van Jaarsveld, P.P., Donald, P.R., High-performance liquid chromatographic determination of isoniazid, acetylisoniazid and hydrazine in biological fluids, *J. Chromatogr. B. Biomed. Appl.*, 674(2), 269-75, (1995).
- Seifart, H.I., Parkin, D.P., Donald, R.R., Stability of isoniazid, rifampin and pyrazinamide suspensions used for the treatment of tuberculosis in children, *J. Pediatr. Infect. Dis.*, 10(11), 827-31, (1991).
- Sellés, E., *Farmacia Galénica General.*, 56-58, Madrid, (1995).
- Seydel, JK., Schaper, KJ., Rusch-Gardes, S., Experimental drugs and combination therapy, *Inmunobiology*, 191(4-5), 569-77, (1994).
- Shah, P.R.; Raje, R.R, Hydrazones of isoniazid for colorimetric analysis, *J. Pharm. Sci.*, 66(2), 291, (1977).
- Shah, Y., Khanna, S., Jindal, KC, Digle, VS, Determination of rifampicin and isoniazid in pharmaceutical formulations by HPLC, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18(4), 1589-96, (1992).
- Shangraw, R.F, Direct compression tableting, EN, Swarbrick, J and Boylan, J.C, *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, Vol. 4, (Marcel Dekker Inc, New York USA, 1991), pp. 85-106.
- Shekerdjiski, R. Study on the possibilities for optimization of the biopharmaceutical properties of tablets of easily water-soluble drugs, *Pharmazie*, 47, 285-88, (1992).

- Smyth, R.D., Herczey, T., Wheatley, T.A., Hause, W., Reavey-Cantwell, N.H. Correlation of in vitro and in vivo methodology for evaluation of antacids, *J. Pharm. Sci.*, 65(7), 1045-47, (1976).
- Stewart, J.T., Honigberg, I.L., Brant, J.P., Murray, W.A., Webb, J.L., Smith, J.B., Liquid chromatography in pharmaceutical analysis V: determination of an isoniazid-pyridoxine hydrochloride mixture, *J. Pharm. Sci.*, 65(10), 1536-1539, (1976).
- Stockley, I.H., *Drug interactions*, (Blackwell Scientific Publication, London, UK, 1981).
- Stockley, I.H., *Drug interactions*, 4th Ed. (The Pharmaceutical Press, Nottingham, England, 1996).
- Streitwieser, A., Heathcock, C.H., *Química Orgánica*, 3ª Ed., (Interamericana, Madrid, España, 1987), pp. 425-8.
- Sved, S., McGilveray, I.J., Beaudoin, N., Bioavailability of three isoniazid formulations, *J. Pharm. Sci.*, 66(12), 1761-4, (1977).
- Takayama, K., Schnoes, H.K., Armstorng, E.L., Boyle, R.W., Site of inhibitory action of isoniazid in the synthesis of mycolic acids in *Mycobacterium tuberculosis*, *J. Lipid. Res.*, 16, 308-317, (1975).
- Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection, US Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Vol 49/ N° RR-6. Atlanta, 6A 30333. June 9, (2000).
- Thwaites, P.M., The effect of mixing time and mixer intensity on the compression properties of Tablettose registered, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18 (18), 2001-2010, (1992).
- Timbrell, J.A., Mitchell, J.R., Snodgrass, W.R., Nelson, S.D., Isoniazid hepatotoxicity: the relationship between covalent binding and metabolism in vivo, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 213, 364-69, (1980).
- Timbrell, J.A., Wright, J.M., Smith, C.M., Determination of hydrazine metabolites of isoniazid in human urine by gas chromatography, *J. Chromatogr.*, 138(1), 165-72, (1977).
- Tonnesen, H. y Moore, E., Photochemical Degradation of Components in Drug Formulations, *Pharm. Technol. Int.*, 2 (5), 27-33, (1993).
- Torres-Suarez, A.I., Gil-Alegre, M.E., Wet granulation, EN, Swarbrick, J and Boylan, J.C, *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, Vol. 16, (Marcel Dekker Inc, New York USA, 1991), pp. 363-403.
- Tsafack, A., Loyevsky, M., Ponka, P., Cabantchik, ZI., Mode of action of iron (III) chelators as antimalarials IV. Potentiation of desferal action by benzoyl and isonicotinoyl hydrazone derivatives, *J. Lab. Clin. Med.*, 127(6), 574-82, (1996).
- Tuberculosis e infección por INH. Tratamiento de la tuberculosis en pacientes con infección por INH, Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA, (Ministerio de Sanidad y Consumo, Paseo del Prado, 18, 28014, Madrid, España, 1995).
- United States Pharmacopeia. 23th revision (USP 23/NF 18). 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, U.S.A., pp. 846, (1995).

- United States Pharmacopeia. 23th revision (USP 23/NF 18). 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, U.S.A., pp. 1838-9, (1995).
- United States Pharmacopeia. 24th revision (USP 24/NF 19). 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, U.S.A., pp. 2149-52, (2000).
- Van der Voort Maarschalk, K., Bolhuis, GK., Improving properties of materials for direct compaction. Part II, Pharm. Technol. Eur., 10(10), 28-36, (1998).
- Van der Watt, J.G., De Villiers, M., The effect of mixing variables on the dissolution properties of direct compression formulations of furosemide, Drug Dev. Ind. Pharm., 21 (18), 2047-2056, (1995).
- Vats, T.S., Hurwitz, A., Robinson, R.G., Herrin, W, Effects of antacids on gastric emptying in children, Pediatr. Res., 22, 340, (1973).
- Veda, C.T., Concepts in clinical pharmacology: Essentials of Bioavailability and Bioequivalence. [Monografías laboratorios Pharmacia Upjohn]
- Velasco Antequera, M., Muñoz Ruiz, A., Monedero Perales, M., Jiménez Castellanos, M., Effect of the addition of three disintegrants on the tableability of calcium phosphate based materials, Eur. J. Pharm. Biopharm., 40 (5), 344-347, (1994).
- Velasco, M.V., Muñoz, A., Monedero, M.C., Muñoz, N., Jiménez, M., Evaluation of an adequate method of estimating flowability according to powder characteristics, Int. J. Pharm, 103 (2), 155-161, (1994).
- Verger, G, Tuberculosis, EN, Enfermedades infecciosas, Verger, G., 24(1), (Ediciones Doyma, Barcelona, España, 1984), pp. 192-212.
- Vigilancia Epidemiológica del SIDA/VIH. Informe nº 12, Comunidad de Madrid, (1993).
- Villa, C., Sánchez Quejido, M. Aparicio Marban, M., Iglesias, J., Mazarrasa Marazuela, B., Panadero, F.J., Tuberculosis, Panorama Actual del Medicamento, 24(235), 543-561, (2000).
- Viñuales, A., Iruin, A., Molina, J., Alfaro, J., Napal, V., Antiácidos y capacidad de neutralización, Revista A.E.F.H., (1), 31-38, (1984).
- Visavarungroj, N, Remon, J.P, An evaluation of hydroxypropyl starch as disintegrant and binder in tablet formulation, Drug Develop. Ind. Pharm., 17(10), 1389-96, (1991).
- Vizmanos, J.R., Asensio, R., Curso y ejercicios de Bioestadística, (Ediciones Díaz de Santos S.A., Madrid, España, 1976), pp. 113.
- Vogel, P.J., Schmidt, P.C., Force-time curves of a modern rotary tablet machine. II. Influence of compression force and tableting speed on the deformation mechanisms of pharmaceutical substances, Drug Dev. Ind. Pharm., 19 (15), 1917-1930, (1993).
- Voigt, R., Tratado de Tecnología Farmacéutica (Acribia, Zaragoza, España, 1982) pp. 176-214.
- Wade, A. y Weller, P.J., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ndEd., (The Pharmaceutical Press., American Pharmaceutical Association, Washington, USA, 1994), pp. 153-162.
- Wan, L., Pan, E., Action of carriers on drug dissolution, STP Parma Sci., 5 (2), 134-138, (1995).

- Wasserman, M., Beltran, R.M., Quintana, F.O., Mendoza, P.M., Orozco, L.C., Rodriguez, G., A simple technique for entrapping rifampicin and isoniazid into liposomes, *Tubercle*, 67(2), 83-90, (1986).
- Weber, W.W., Hein, D.W, Clinical pharmacokinetics of isoniazid, *Clin. Pharmacokinet.*, 4, 401-422, (1979).
- Wirth, D.D, Baertschi, S.W, Johnson, R.A, Maple, S.R, Miller, M.S, Hallenbeck, D.K, Gregg, S.M, Maillard reaction of lactose and fluoxetine hydrochloride, a secondary amine, *J. Pharm. Sci.*, 87(1), 31-39 (1998).
- Woodhead, P.J., Newton, J.M., The influence of deposition method on the packing uniformity of powder beds, *J. Pharm. Pharmacol.*, (3), 133-137, (1983).
- Wu, W.H, Chin, T.F, Lach, J.L, Interaction of isoniazid with magnesium oxide and lactose, *J. Pharm. Sci*, 59(9), 1234-42, (1970).
- Yen, SY., Chen, CR., Lee, MT., Chen, LC., Investigation of dissolution enhancement of nifedipine by deposition on superdisintegrants, *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 23(3), 313-7, (1997).
- Zhang, Y., Johnson, K., Effect of drug particle size on content uniformity of low dose solid dosage forms, *Int. J. Pharm.*, 154, 179-83, (1997).
- Zuurman, K., Riepma, K., Bolhuis, G.K., Vromans, H., Lerk, C.F., The relationship between bulk density and compactibility of lactose granulations, *Int. J. Pharm.*, 102 (1), 1-9, (1994).